Programmierung eines Elektronischen Laborjournals (ELN)

und

seine Anwendung bei der Entwicklung neuer decarboxylierender Kreuzkupplungsreaktionen

Dissertation

genehmigt vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern zur Verleihung des akademischen Grades “Doktor der Naturwissenschaften“

D 386

TECHNISCHE UNIVERSITÄT KAISERSLAUTERN

vorgelegt von

Dipl. Chem. Felix Rudolphi

Betreuer: Prof. Dr. Lukas J. Gooßen

Kaiserslautern, 2010

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2006 bis September 2010 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Lukas J. Gooßen an der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Prüfungskommission

Vorsitzender	Prof. Dr. W. Trommer
1. Gutachter	Prof. Dr. L. Gooßen
2. Gutachter	Prof. Dr. C. van Wüllen

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2010

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, daß ich die vorliegende Arbeit eigenständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet, sowie Literaturzitate kenntlich gemacht habe.

Ich erkläre außerdem, daß diese Arbeit weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Kaiserslautern, den ______________ ____________________________

(Felix Rudolphi)

Abkürzungen

Chemie:

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
AIBN	*N*,*N'*-Azobis(isobutyronitril)
Ar	Aryl
Ausb.	Ausbeute
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BINAP	Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
^{i}Bu/*i*-Bu	Isobutyl
^{n}Bu/*n*-Bu	*normal*-Butyl
^{t}Bu/*t*-Bu	*tert.*-Butyl
coe	Cycloocten
Cy	Cyclohexyl
DMAc	*N*,*N*-Dimethylacetamid
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
dba	Dibenzylidenaceton
dppm	Bis(diphenylphosphino)methan
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphino)butan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
ELN	Elektronisches Laborjournal (Electronic Laboratory Notebook)
Et	Ethyl

F_6-acac	1,1,1,5,5,5-Hexafluoracetylacetonat
Fur	2-Furyl
GC	Gaschromatographie
GHS	Globales Harmonisertes System (zur Kennzeichnung von Gefahrstoffen)
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
^{n}Hx/*n*-Hx	*normal*-Hexyl
IR	Infrarotspektroskopie
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-yliden
L	Ligand
Me	Methyl
Mes	Mesityl
µW	Mikrowellenstrahlung
MS	Massenspektrometrie
Nap	1-Naphthyl
NHC	*N*-heterocyclisches Carben
NMP	*N*-Methylpyrrolidinon
NMR	Kernresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
PDP	4-(Dimethylamino)phenyl
^{n}Pent/*n*-Pent	*normal*-Pentyl
Ph	Phenyl
PMP	4-Methoxyphenyl
ppm	10^{-6}, parts per million
^{i}Pr/*i*-Pr	Isopropyl
R	allg. Substituent
TFA	Trifluoracetat
THF	Tetrahydrofuran
*o*Tol/*m*Tol/*p*Tol	2/3/4-Methylphenyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl

Ts	*p*-Tolylsulfonyl
X	Halogenid oder Pseudohalogenid

Informatik:

BLOB	Binary Large Object, für Binärdaten geeigneter Feldtyp in einer Datenbank
CPU	Central Processing Unit (Hauptprozessor eines Computers)
DOI	Digital Object Identifier (eindeutiger Bezeichner für Dokumente bzw. Teile)
EAN8	European Article Number (Barcode mit 8 numerischen Zeichen)
HTML	Hypertext Markup Language
HTTP	Hypertext Transfer Protocol
I/O	Eingabe-/Ausgabe von Daten
InChI	IUPAC International Chemical Identifier
ISO	International Standardization Organisation
JCAMP	Joint Committee on Atomic and Molecular Physical Data
MAC-Adresse	Media-Access-Control-Adresse eines Netzwerkadapters, weltweit einmalig vergeben (Bit 2 = 0)
MIME	Multipurpose Internet Mail Extensions, Standard zur Beschreibung von Dateitypen
MOLfile, RXNfile, SDfile	Dateiformate der Firma Symyx
PDF	Portable Document Format
PHP	PHP Hypertext Preprocessor
RFC	Request for Comments, Veröffentlichungen der Internet Engineering Task Force
RFID	Radio frequency identfication (Identifikation per Kurzstreckenfunk)
SHA256	Algorithmus der Secure-Hash-Algorithm-2-Familie

SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry System
SQL	Structured Query Language (Standard zur Formulierung von Datenbankabfragen)
UID	Unique Identifier, i.d.R. eine 64 bit-Zahl, die zum Teil aus eindeutig gekennzeichneten Hardwarekomponenten (z.B. MAC-Adresse) in Verbindung mit einem Zeitstempel generiert wird.
URL	Uniform Resource Locator („Internetadresse“)
UTF-8	8 bit Unicode Transformation Format (Zeichenkodierung mit Unterstützung für sprachspezifische Zeichen)
XML	Extensible Markup Language

Inhalt

1. Einleitung 11
    1.1. Chemische Methodenentwicklung 11
    1.2. Elektronische Dokumentationssysteme 14
    1.3. Grundlagen der Chemieinformatik 16
    1.4. Palladiumkatalysierte C-C-Bindungsknüpfungen 21
    1.5. Decarboxylierung 28
    1.6. Decarboxylierende Kupplungen 32
    1.7. Arylketone 38
    1.8. Arylimine 46

2. Aufgabenstellung 51

3. Umsetzung des ELN-Systems 53
    3.1. Datenmodell 53
    3.2. Systemdesign 58
    3.3. Chemikaliendatenbank 74
    3.4. Elektronisches Laborjournal 85
    3.5. Arbeiten zur Chemieinformatik 119

4. Neue Decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen 127
    4.1. Decarboxylierende Kreuzkupplung von α-Oxocarboxylaten 127
    4.2. Decarboxylierende Kreuzkupplung von α-Iminocarboxylaten 138
    4.3. Decarboxylierende Tandem-Iminsynthese 147
    4.4. Umsetzungen von *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**8a**) 159
    4.5. Versuche mit α-Hydrazonoacetaten 161

5. Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet Decarboxylierender Kreuzkupplungen 163

6. Zusammenfassung und Ausblick 168

7. Experimenteller Teil 171
    7.1. Allgemeine Arbeitsmethoden 171
    7.2. Analytikverfahren 172
    7.3. Reihenversuche 175
    7.4. Darstellung von Kaliumaryloxoacetaten 175
    7.5. Decarboxylierende Ketonsynthesen 178
    7.6. Darstellung von Kaliumaryl(*N*-arylimino)acetaten 189
    7.7. Decarboxylierende Kreuzkupplungen von 2-(*N*-Arylimino)acetaten 194
    7.8. Decarboxylierende Tandem-Iminsynthesen 203
    7.9. Umsetzungen von *N*-[(Phenyl-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**8a**) 227
    7.10. Versuche mit Hydrazonoacetaten 228

8. Literatur 230

9. Anhang....236
9.1. Einrichtung von Analytikgeräten....236
9.2. Physikalische Größen und Einheiten....238
9.3. Datenstrukturen zur Beschreibung von Molekülen....239
9.4. Definition von Tabellen....251
9.5. Definition von Abfragen....254
9.6. Schnittstellen zur Erweiterung....258
10. Dank....268
11. Lebenslauf....270

Veröffentlichungen

Die Ergebnisse der nachfolgenden Dissertation fanden Eingang in die folgenden Veröffentlichungen und Patente:

Lukas J. Gooßen, Felix Rudolphi, Christoph Oppel, Nuria Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085-3088; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3043-3045: *Synthese von Ketonen aus α-Oxocarboxylaten und Arylbromiden durch Cu/Pd-katalysierte Kreuzkupplung.*

Alain Cotté, Matthias Gotta, Lukas J. Gooßen, Felix Rudolphi, Christoph Oppel, Nuria Rodríguez, DE102008011685A1, **2009**: *Verfahren zur Herstellung von Ketonen aus alpha-Oxycarboxylaten und Arylbromiden*; EP000002069101, **2009**: *Method for producing ketones from alpha-oxocarboxylates and aryl bromides*.

Felix Rudolphi, Lukas J. Gooßen, *Nachr. Chem.* ***2010**, 5, 548-550: Ein elektronisches Laborjournal als Open-Source-Software.*

Felix Rudolphi, Lukas J. Gooßen, Manuel Stesycki, *Chemie Report* **2010***, 5,* 16-17: *Leistungsstark und durchdacht.*

1. Einleitung

1.1. Chemische Methodenentwicklung

1.1.1. Katalyse

Die erste Beschreibung katalytischer Vorgänge geht auf Sir Humphry Davy zurück, der bei der Entwicklung einer Sicherheits-Grubenlampe die Entzündung eines Methan-Sauerstoffgemischs an einem vorgeheizten Platindraht beobachtete[1]. Jöns Jacob Berzelius führte dann 1835 den Begriff „Katalyse“ in den chemischen Sprachgebrauch ein, um Phänomene wie den Abbau von Stärke zu Harz und schließlich Zucker oder die Zersetzung von Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Säuren bzw. Metallen zu beschreiben[2]. Die noch heute gültige Definition von Katalyse geht auf Wilhelm Ostwald zurück: „Somit ist ein Katalysator ein Stoff, welcher die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion ändert, ohne seinerseits in den Endprodukten dieser Reaktion zu erscheinen.“[3]

Bei stark vereinfachter Betrachtungsweise kann ein Katalysator also als Werkzeug in einer chemischen Reaktion verstanden werden. Der Katalysator durchläuft Zyklen und setzt dabei mehrere Äquivalente der Edukte nacheinander zu Produktmolekülen um. Der Katalysator ermöglicht einen alternativen Reaktionspfad, so daß die oft hohe energetische Aktivierungsbarriere der unkatalysierten Reaktion umgangen wird[4]. In vielen Fällen ist ein Produkt durch katalytische Verfahren überhaupt erst zugänglich, weil die unkatalysierte Reaktion in ein anderes Produkt oder Zersetzung der Edukte mündet.

Schätzungen gehen davon aus, daß 85-90 % aller Produkte der chemischen Industrie unter Anwendung katalytischer Prozesse hergestellt werden, mit steigender Tendenz[5]. Dies betrifft Massenchemikalien wie Schwefelsäure (Kontaktverfahren) oder Ammoniak (Haber-Bosch-Verfahren) ebenso wie komplexere chemische Verbindungen. Gerade pharmakologische Wirkstoffe, Duft- und Aromastoffe oder Pflanzenschutzmittel sind ohne die Zuhilfenahme von Katalysatoren nicht zugänglich.

Grundsätzlich wird zwischen homogener und heterogener Katalyse unterschieden:

- Bei der heterogenen Katalyse liegen Edukte und Katalysator in unterschiedlichen Phasen vor. Häufig anzutreffen sind feste Katalysatoren, die flüssige oder gasförmige Edukte umsetzen, oft bei höheren Temperaturen und Drücken.

- Bei der homogenen Katalyse liegen der Katalysator und die Edukte in der gleichen Phase vor, häufig in flüssiger Lösung. Eine wichtige Klasse homogener Katalysatoren sind Übergangsmetallspezies, deren Eigenschaften durch zugesetzte Liganden beeinflußt werden.

Einen Sonderfall stellt die Biokatalyse, d.h. Substrate in wäßrigen Lösungen werden selektiv in Bindungstaschen supramolekularer „Mikro-Heterogenkatalysatoren" („Enzymen") zu Produkten umgesetzt[6].

1.1.2. Arbeitstechniken, Parallelreaktionen

In den Anfangsjahren waren neu entdeckte katalytische Umsetzung Zufallsfunde. Heutzutage ist eines der wichtigsten Arbeitsfelder chemischer Forschung die zielgerichtete Entwicklung neuer Katalysatorsysteme, d.h. aufeinander abgestimmter Mischungen einzelner Katalysatorkomponenten, und dazu passende optimierte Reaktionsbedingungen. Selbst wenn mittlerweile leistungsfähige *in silico*-Methoden zusammen mit einem mechanistischen Bild des Reaktionsverlaufs es ermöglichen, z.B. die Wirkung neuer Liganden an einem katalytisch aktiven Metallzentrum vorauszuberechnen, so ist die Optimierung durch Versuchsreihen nach wie vor die dominierende Arbeitstechnik.

Die Optimierung dient der Verkürzung der Reaktionszeit, der Ausbeutesteigerung, der Abfallvermeidung oder dem Ersatz problematischer Chemikalien durch umwelt-freundlichere. Durch eine Absenkung der Reaktionstemperatur läßt sich Energie sparen, ebenso durch Verbesserungen bei der Auftrennung der Reaktionsmischung.

Viele Parameter können variiert werden:

- Temperatur, durch höhere Temperaturen steigt im allgemeinen die Reaktions-geschwindigkeit, aber Zersetzung und die Bildung von Nebenprodukten wird begünstigt,
- Druck, das Arbeiten unter erhöhtem Druck ist mit apparativem Aufwand verbunden, aber oft unerläßlich,
- Reaktionsdauer,
- Lösungsmittel sowie
- Art und Menge der einzelnen Katalysatorkomponenten.

Es ist nicht möglich, alle denkbaren Kombinationen einer solchen multidimensionalen Optimierungsaufgabe auszuprobieren oder zu berechnen. Stattdessen versucht man, den Effekt einzelner Parameter einzeln zu untersuchen und dann schrittweise einen möglichst guten Kompromiß zu finden zwischen eingesetztem Aufwand und einer möglichst hohen Ausbeute des gewünschten Produkts. Durch dieses Vorgehen kann die erforderliche Zahl an Einzelexperimenten auf ein noch überschaubares Maß reduziert werden.

Die klassischen Durchführung einer chemischen Reaktion umfaßt

- den Ansatz, d.h. das Zusammenführen des Lösungsmittels, der Edukte und Katalysatoren im Reaktionsgefäß,
- das Stoppen der Reaktion, die Aufarbeitung und die Abtrennung der Zielverbindung,
- die Identifizierung und Reinheitsbestimmung des isolierten Produkts durch analytische Verfahren,
- die gravimetrische Ausbeutebestimmung und
- die Dokumentation der Durchführung sowie der Ergebnisse im Laborbuch.

Moderne Techniken wie Parallelmikroreaktionen und die schnelle Quantifizierung von Reaktionsumsätzen durch instrumentelle Analytikverfahren wie Gaschromatographie (GC) oder Hochdruck-Flüssigchromatographie (HPLC) machen es möglich, mit kleineren Substanzmengen zu arbeiten und bei einmal identifizierten Produkten die Ausbeutebestimmung durch Vergleich mit einer zugesetzten Referenzsubstanz („interner Standard") durchzuführen, ohne das Produkt jedes Mal erneut zu isolieren. So können in der gleichen Zeit erheblich mehr Varianten einer Reaktion durchgeführt und untersucht werden, und bei der Methodenentwicklung und -optimierung kann sich der Wissenschaftler stärker auf Faktenmaterial stützen. Zum Vergleich dieser umfangreichen Daten ist eine leistungsfähige Versuchsdokumentation unverzichtbar.

1.1.3. Versuchsdokumentation

Das Laborbuch dient nicht allein Nachweiszwecken, sondern soll dem Wissenschaftler erlauben, aus Versuchsergebnissen Gesetzmäßigkeiten abzuleiten, d.h. die einzelnen Ergebnisse müssen eingeordnet und nach verschiedenen Kriterien verglichen werden. Durch die beschriebenen Fortschritte der präparativen Arbeitstechnik ist es möglich geworden, innerhalb kürzester Zeit hunderte oder tausende Einzelexperimente

durchzuführen – dadurch entstehen Datenmengen, die mit herkömmlicher Dokumentations- und Auswertungstechnik nicht mehr handhabbar sind. Werden Aufgaben auf mehrere Forscher verteilt, so resultiert die mangelhafte Möglichkeit der gegenseitigen Abstimmung in Doppelarbeit und verminderter Leistungsfähigkeit.

Die Nutzung von Software für die Lösung dieses Problems ist nicht trivial. Ubiquitäre Standardsoftware kann gut mit Texten und Zahlen umgehen, chemische Strukturformeln jedoch allenfalls als Grafik einbetten. Die disziplinierte Nutzung der IUPAC-Nomenklatur in Textdokumenten ist zeitaufwendig und fehlerträchtig, zudem ist auch dann nicht die Suche nach chemischen Substrukturen möglich.

Aus diesem Grund haben insbesondere in der chemischen Industrie in den vergangenen Jahren elektronische Dokumentationssysteme (ELN, Electronic Laboratory Notebook) Einzug gehalten, d.h. Spezialsoftware für die Arbeit mit chemischen Strukturen oder für spezielle Einsatzgebiete maßgeschneidert angefertigte Programme[7]. Diese Systeme helfen, Versuchsergebnisse zu rekapitulieren oder zueinander in Beziehung zu setzen, Versuchsbeschreibungen nach Schlüsselbegriffen zu durchsuchen oder Analytikdaten einzuordnen und wiederzufinden.

1.2. Elektronische Dokumentationssysteme

Die Dokumentation einer chemischen Reaktion umfaßt mehrere Teile:

- die Reaktionsgleichung,
- ggf. Literaturstellen, die bei der Planung herangezogen wurden,
- die Aufstellung der Einsatzmengen,
- die textliche Beschreibung von Aufbau, Durchführung und Beobachtungen,
- die Ausbeuten und
- ggf. spektroskopische Daten.

Die Reaktionsgleichung wird im Computer mit den Methoden der Graphentheorie gehandhabt (vgl. Kapitel 1.3.1). Spektroskopische Daten werden im Idealfall im JCAMP-Format der IUPAC gespeichert, in der Praxis sind häufig proprietäre und undokumentierte Dateiformate der Gerätehersteller anzutreffen. Einen Ausweg bieten Analysenberichte im standardisierten PDF-Format, die allerdings keine Auswertung der Rohdaten mehr

erlauben. Alle weiteren Bestandteile der Reaktion lassen sich gut als Texte oder Zahlenwerte beschreiben und verarbeiten.

Idealerweise werden diese Informationen in Datenbanken gespeichert, um mit Hilfe von Abfragen Daten gezielt auffinden oder auswerten zu können. Darüber hinaus ist es bei diesen Systemen möglich, daß mehrere Nutzer gleichzeitig auf den Datenbestand schreibend zugreifen, ohne die Integrität der Daten zu gefährden.

1.2.1. Existierende Systeme und Konzepte der Datenspeicherung

Die meisten existierenden Systeme haben ihren Ursprung in der Pharmaforschung. Dort liegt ein Schwerpunkt auf der Erfüllung gesetzlicher Nachweis- und Dokumentationspflichten. Daneben wurden für spezielle Anwendungsgebiete maßgeschneiderte Programme entwickelt, die jedoch als Sonderentwicklungen nicht auf dem Markt erhältlich sind.

Alle Programme lassen sich grundsätzlich nach dem Speicherort und der Organisation der Daten klassifizieren:

- Einfache Elektronische Laborjournale speichern die eingegebenen Daten lokal, so daß nur der jeweilige Benutzer diese durchsuchen oder bearbeiten kann. Der Nutzen beschränkt sich auf eine Archivierung der Daten in einem durchsuchbaren Format und Hilfe bei der Ansatzberechnung. Analytikdaten werden durch den Benutzer aggregiert und archiviert.
- Software insbesondere für den Einsatz in Unternehmen speichert sämtliche Daten in einer zentralen Datenbank, so daß z.B. Vorgesetzte die Daten ihrer Mitarbeiter einsehen und auswerten können. In der Regel werden Datensätze ausgecheckt, d.h. heruntergeladen und vorübergehend für Änderungen gesperrt, danach werden die lokal durchgeführten Änderungen wieder in die Datenbank eingecheckt und in einem Protokoll vermerkt. Durch die direkte Anbindung von Analytikgeräten an eine zentralisierte Infrastruktur kann gegenüber lokalen Elektronischen Laborjournalen ein hoher Produktivitäts- und Komfortgewinn erzielt werden.

Die zentrale Datenspeicherung bietet wesentliche Vorteile für Projektgruppen und verbessert den Wissensaustausch, weil Daten potentiell für alle Nutzer verfügbar sind. Die Beschaffungskosten und der Einrichtungsaufwand ist jedoch deutlich höher als bei Systemen mit lokaler Datenspeicherung.

In der Vergangenheit beinhalteten ELN-Systeme Softwarekomponenten, die auf jedem Client lokal installiert werden mußten. Seit kurzem gewinnen browserbasierte Systeme zunehmende Bedeutung, die sich durch ein erheblich vereinfachtes Deployment auszeichnen.

Große Anbieter kommerzieller ELN-Systeme sind CambridgeSoft (mittlerweile webbasiert) und Symyx (lokale Installation)[8].

1.3. Grundlagen der Chemieinformatik

Die Speicherung und Verarbeitung chemischer Strukturformeln erfordert geeignete Datenstrukturen und Algorithmen zur Verarbeitung.

1.3.1. Graphentheorie in der Chemieinformatik

Eine Reaktionsgleichung besteht aus mehreren chemischen Strukturformeln, die im Computer intern jeweils als *Graphen* gespeichert und verarbeitet werden[9a]. Die Graphentheorie wurde von Leonhard Euler bei der Lösung des *Königsberger Brückenproblems* entwickelt, und auch heute sind Navigationssysteme neben der *Chemieinformatik* ein wichtiges Anwendungsgebiet. Graphen sind mathematische Konstrukte, die aus einem oder mehreren *Knoten* bestehen, die über *Kanten* miteinander verbunden sein können.

Bei der Beschreibung chemischer Strukturformeln werden die Atome einer Substanz durch Knoten, die Bindungen durch die Kanten repräsentiert. Sowohl Knoten als auch Kanten weisen Eigenschaften auf wie Kernladungszahl, atomare Masse, Ladung und Spinmultiplizität eines Atoms bzw. die Ordnung einer Bindung. Hinzu kommt die Anzahl der an einem Atom gebundenen Wasserstoffatome, denn diese werden normalerweise nicht explizit im Graphen *expandiert*, um Speicherplatz und Rechenzeit zu sparen. Die Zahl läßt sich aus der Valenz der Atomsorte (z.B. vier für Kohlenstoff, eins für Wasserstoff), der Summe der Bindungsordnungen, der Ladung und der Spinmultiplizität berechnen.

Chemische Zeichenprogramme erlauben die Eingabe, Bearbeitung und Speicherung chemischer Strukturformeln. Als quasi-Standardformat zum Speichern von Strukturen hat sich das historisch gewachsene Molfile-Format etabliert[10]. Es beginnt mit einem Dateikopf, der u.a. die Zahl der Atome und Bindungen der Struktur enthält, gefolgt von einer Liste der Atome mit Spalten für kartesische Koordinaten, Atomsymbol, Ladung, etc. Die Liste der

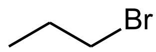
Bindungen beschreibt, welche Paare von Atomen über welche Bindungsordnung miteinander verbunden sind. Eine Liste mit weiteren Parametern modifiziert Eigenschaften der Atome oder gruppiert Atome zu Entitäten (i.d.R. funktionellen Gruppen). In neuerer Zeit wird intensiv an XML-basierten Speicherformaten gearbeitet, die sich bisher jedoch trotz unübersehbarer Vorteile nicht durchsetzen konnten.

Bei der chemischen Substruktursuche wird versucht, alle Knoten und Kanten einer zu suchenden Struktur mit jenen einer weiteren Struktur zur Deckung zu bringen, d.h. sowohl die Anordnung als auch die Eigenschaften der Elemente beider Graphen müssen zueinander passen. Dieser Abgleich wird mit wachsender Größe der Graphen in hohem Maße zeitaufwendig, genauer gesagt gehört die chemische Substruktursuche zu den sog. NP-vollständigen (nichtdeterministisch polynomiell) Problemen, d.h. es ist möglich, daß die benötigte Rechenzeit mit der Anzahl der beteiligten Atome exponentiell wächst[11].

Man begegnet diesem Problem durch ein vorgeschaltetes Ausfiltern all jener Kandidaten über *Fingerprinting*-Verfahren, die die gesuchte Struktur in keinem Fall enthalten *können*.

1.3.2. Eindeutige Bezeichner für Molekülstrukturen

Die IUPAC-Nomenklatur gibt eine einheitliche Norm für die Benennung chemischer Verbindungen vor, d.h. für jede Struktur existiert im Idealfall nur eine gültige Bezeichnung[12]. Dies dient einer einheitlichen Kommunikation, der Vermeidung von Mißverständnissen und erleichtert die Suche in Texten.



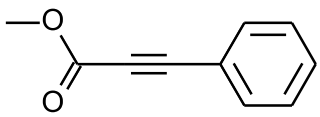
Schema 1: 1-Brompropan oder n-Propylbromid

Zum Suchen nach der in Schema 1 gezeigten Verbindung in einem Text ist es bei strenger Einhaltung des IUPAC-Regelwerks ausreichend, nach dem *Bezeichner* „1-Brompropan" zu suchen, da die Bezeichnung „3-Brompropan" unzulässig ist. In der Praxis ist dies nicht ohne weiteres möglich, weil von der IUPAC-Nomenklatur abweichende Bezeichnungen häufig anzutreffen sind. Die Gründe liegen in der traditionellen Verwendung bestimmter Namen (z.B. *n*-Propylbromid statt 1-Brompropan oder Toluol statt Methylbenzol), der unpraktikablen Länge der entsprechenden IUPAC-Namen (z.B. Ephedrin statt (1*R*,2*S*)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol) oder Fällen von Nachlässigkeit.

Es existieren Computerprogramme, um aus Strukturformeln Namen entsprechend der IUPAC-Regeln zu generieren[13]. Prinzipiell ließen sich diese bei Festlegung auf eine bestimmte Sprache, z.B. Englisch, nutzen, um in Datenbanken schnell nach dem Vorkommen einer Struktur zu suchen. Die rechenintensive Bearbeitung des IUPAC-Regelwerks und die Länge der Bezeichner steht dem entgegen.

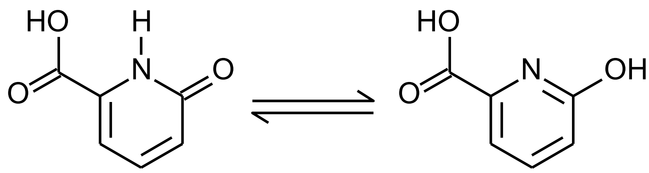
In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche Benennungsschemata (Schema 2-3) entwickelt, um Molekülstrukturen in eindeutige Zeichenketten zu überführen[9b]. Die Vorstellung soll sich an dieser Stelle auf SMILES und InChI beschränken, alle anderen Systeme sind praktisch bedeutungslos.

Das Ende der 1980er Jahre entwickelte SMILES zeichnet sich durch recht einfache Regeln und gute Lesbarkeit für Menschen aus[14]. Atome werden durch das Atomsymbol ausgedrückt, Doppelbindungen durch =, Dreifachbindungen durch #, Aromatizität durch die Schreibung der Atome in Kleinbuchstaben. Verzweigungen werden durch Klammern ausgedrückt, Ringschlüsse durch Paare gleicher Zahlen an den betreffenden Atomen. Unverbundene Teile einer Struktur werden durch einzelne Punkte voneinander getrennt. Grundsätzlich sind mehr als eine gültige SMILES-Codierung für ein Struktur denkbar. Über später festgelegte Kanonisierungsregeln wurde ein Verfahren zur Generierung eindeutiger *canonicalSMILES* festgelegt[15].



Schema 2: Methylphenylpropiolat,
SMILES: COC(=O)C#Cc1ccccc1
*InChI: InChI=1S/<u>C10H8O2</u>/**c1-12-10(11)8-7-9-5-3-2-4-6-9**/h2-6H,1H3*

Der von 2000 bis 2004 von IUPAC und NIST entwickelte InChI weist mehrere Definitions-ebenen auf[16]. Die Hauptebene ist in die Unterebenen <u>Summenformel</u>, **Konnektivität** und Verteilung der Wasserstoffatome aufgeteilt. Acide Protonen werden zur korrekten Behandlung tautomerer Formen am Ende des InChI-Bezeichners separat erfaßt.



Schema 3: 6-Hydroxypicolinsäure als Beispiel für acide Protonen und Tautomerie,
SMILES: O=C(O)c1cccc(O)n1
*InChI: InChI=1S/C6H5NO3/***c8-5-3-1-2-4(7-5)6(9)10***/h1-3H,(H,7,8)(H,9,10)*

Als weitere Ebene kann die Ladungsebene folgen, unterteilt in Unterebenen für positive und negative Ladungen. Die Ladung wird jedoch nicht auf einzelnen Atomen lokalisiert, sondern gilt für eine Komponente. Als weitere Hauptebenen können die Beschreibung der Stereochemie und Aussagen über Isotope im Molekül folgen. In den letzten, ebenfalls optionalen InChI-Ebene ist es möglich, acide bzw. mobile Protonen explizit zu lokalisieren sowie Kombinationen explizit lokalisierter Protonen mit der Verteilung von Isotopen zu beschreiben.

Die Ebenen sind über Schrägstriche voneinander getrennt und beginnen mit einem festgelegten Kleinbuchstaben, ausgenommen die Unterebene mit der Summenformel. Bemerkenswert ist das Fehlen explizit angegebener Bindungsordnungen, diese ergeben sich durch die Atome und ihre Verknüpfung sowie die Verteilung der Wasserstoffatome. Diese Vorgehensweise ist insoweit sinnvoll, als bei mesomeren Strukturen oder metallorganischen Verbindungen Bindungsordnungen Deutungsspielräumen unterliegen.

Der Speicherplatzbedarf für die Beschreibung aller in einer Struktur vorliegenden Wasserstoffatome ist jedoch meistens sehr viel höher als jener für die Mehrfachbindungen in einer Struktur, was gerade bei der Suche im Internet von Nachteil ist. Um diesem Problem zu begegnen, wurde durch die IUPAC der vom InChI über eine Hash-Funktion abgeleitete InChIKey entwickelt. Dieser 25 Buchstaben umfassende quasi-eindeutige Bezeichner wird auf den InChI über die SHA-256-Hashfunktion erzeugt und eignet sich besser zur Suche im Internet als die i.d.R. längeren InChI-Codes[16b]. Die Information über die ursprünglich vorliegende Struktur geht dabei verloren.

1.3.3. Kanonisierung

Das Ziel der Kanonisierung ist es, einen eindeutigen Bezeichner für eine Struktur zu erzeugen[17]. Dazu muß man alle nichtäquivalenten Atome in einer chemischen Struktur in eine eindeutige Rangfolge bringen, ähnlich der Aufstellung von Prioritäten für

Substituenten bei der Bestimmung der Stereodeskriptoren nach dem Cahn-Ingold-Prelog-System[18]. Dann müssen beim Durchlaufen des Algorithmus zur Namenserzeugung alle Entscheidungen an möglichen Verzweigungen ausschließlich auf Basis dieser Rangfolge getroffen werden (z.B. „wähle den noch nicht besuchten Pfad mit dem höchsten Rang“).

Für diese Aufgabe hat sich der Morgan-Algorithmus weitgehend durchgesetzt[19]. Zunächst wird jeden Atom auf Basis von Eigenschaften wie

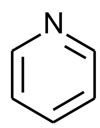
- der Anzahl der von H verschiedenen Nachbarn,
- der Summe der Bindungsordnungen zu von H verschiedenen Nachbarn,
- der Kernladungszahl,
- der Ladung,
- der Zahl der gebundenen Wasserstoffatome und
- ggf. der Isotopenmasse

ein Startwert ermittelt, die *Invariante*. Die Invarianten ergeben eine erste Rangfolge der Atome selbst, noch ohne Berücksichtigung der Umgebung im Molekül.

Schema 4 zeigt am Beispiel der Kohlenstoffatome des Pyridins, daß auch inäquivalente Atome die gleichen Invarianten besitzen können:

- von H verschiedenen Nachbarn: 2
- Summe der Bindungsordnungen zu diesen: 3
- Kernladungszahl: 6
- Ladung: 0
- Wasserstoffatome: 1

Die Unterschiede zwischen den Atomen ergeben sich hier durch die unterschiedliche Konnektivität im Graphen[17].



Schema 4: Die Invarianten aller Kohlenstoffatome in Pyridin sind identisch

Bei der Iteration des Algorithmus wird jedem Atom nun die Summe der Werte aller

unmittelbaren Nachbarn zugewiesen, so daß sich Unterschiede in der Umgebung mit jedem Schritt entlang des Bindungsgerüsts fortpflanzen. Ist nach einer Iteration die Anzahl als unterschiedlich ausgemachter Atome nicht weiter gestiegen, so kann für alle unterscheidbaren Atome eine eindeutige Rangfolge angegeben werden. Aspekte der Stereochemie finden hier zunächst keine Berücksichtigung.

In Anschluß kann der eigentliche Algorithmus zur Generierung des Strukturdeskriptors ablaufen, der – wenn der Startpunkt und alle Verzweigungen auf Basis der zuvor erzeugten Rangfolge ausgewählt werden – eindeutige Bezeichner erzeugt.

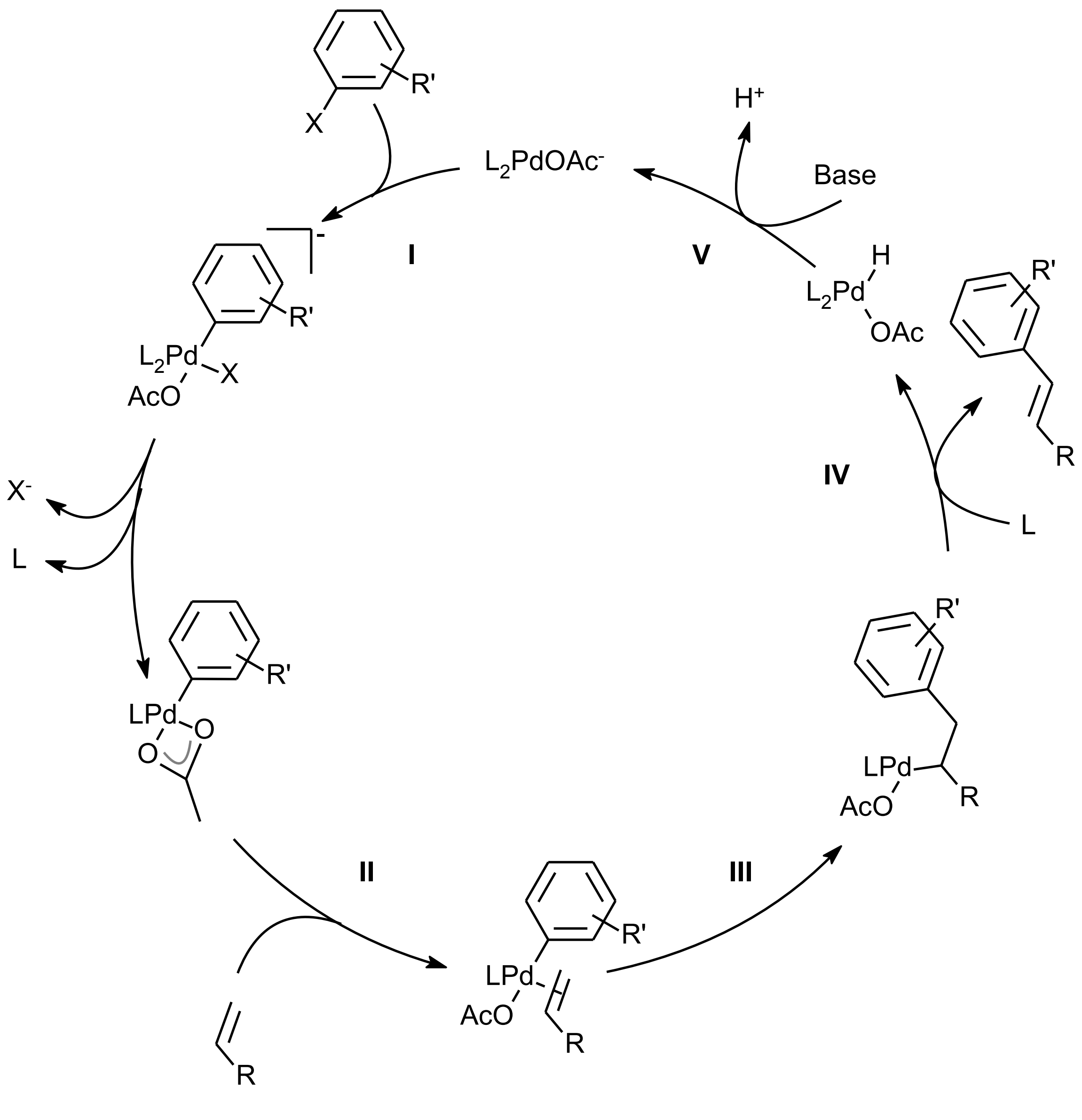
1.4. Palladiumkatalysierte C-C-Bindungsknüpfungen

Das vorangehende Kapitel thematisiert ein Forschungsgebiet, das etwa dreißig Jahre zurückreicht und damit relativ jung ist. In folgenden soll dagegen ein Thema beschrieben werden, dessen Ursprünge über 200 Jahre zurückliegen: Das Element Palladium wurde 1803 erstmals isoliert und durch Wollaston nach dem kurz zuvor entdeckten Asteroiden Pallas benannt[20]. Die Untersuchung der herausragenden Eigenschaften von Palladium und dessen Verbindungen in katalytischen Reaktionen begann erst über 100 Jahre später, mit Arbeiten zur Hydrierung von C-C-Mehrfachbindungen[21]. 1959 wurde dann mit der Wacker-Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd durch ein Palladium-Kupfer-System ein weiteres bedeutendes Anwendungsfeld eröffnet[22]. Die Untersuchung des nucleophilen Angriffs von Palladium-Olefinkomplexen durch Anionen von Malonestern stellt die erste Beschreibung einer C-C-Bindungsknüpfungsreaktion unter Verwendung von Palladium dar[23].

Die eigentliche Entwicklung palladium*katalysierter* C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen begann mit der Erzeugung von Arylpalladiumhalogeniden aus Quecksilber-, Zinn- oder Bleiorganylen und deren Reaktionen u.a. mit Olefinen[24] oder Allylhalogeniden[25]. Bei den Umsetzungen mit Olefinen wurden entweder stöchiometrische Mengen an Palladiumsalzen eingesetzt, oder das freigesetzte elementare Palladium wurde durch ein Oxidationsmittel wie Kupfer(II)chlorid zu Palladium(II)verbindungen reoxidiert. Mechanistisch unterscheiden sich diese Reaktionen deutlich von heute üblichen palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen, da die Arylpalladiumspezies durch Transmetallierung mit Palladium(II)salzen und nicht wie heute üblich durch Oxidative Addition eines Arylhalogenids an ligandstabilisierte Palladium(0)spezies erzeugt wird.

1.4.1. Verknüpfung von Kohlenstoffelektrophilen und Olefinen

Die von Mizoroki und Heck unabhängig voneinander entwickelte Kupplung von Aryl-Benzyl- und Styrylhalogeniden mit Olefinen Anfang der 1970er Jahre stellt einen ersten Meilenstein auf dem Weg zu anwendungstauglichen palladiumkatalysierten C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen dar[26].



Schema 5: Katalysezyklus der Mizoroki-Heck-Reaktion[27]

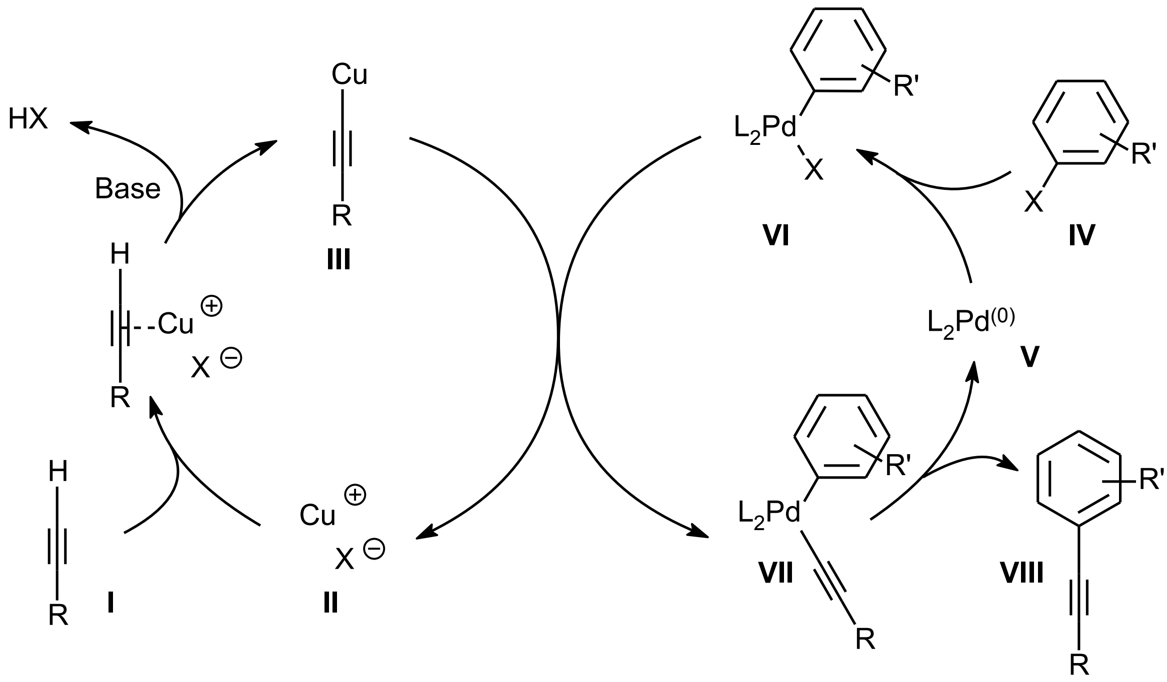
Der Reaktionsmechanismus der Mizoroki-Heck-Reaktion (Schema 5) beginnt mit der Bildung einer eine Arylpalladiumspezies durch Oxidative Addition (I), an die freies Olefin koordiniert (II). Durch Addition der Arylpalladiumverbindung an das koordinierte Olefin (III) und β-Hydrideliminierung (IV) wird das arylierte Olefin freigesetzt. Durch Deprotonierung

(V) wird der katalytisch aktive anionische Palladiumkomplex regeneriert. Die Regioselektivität der Reaktion wird durch die Addition der Arylpalladiumverbindung an das Olefin bestimmt, d.h. eine Steuerung durch Abgangsgruppen ist nicht möglich.

1.4.2. Kreuzkupplungsreaktionen von Arylnucleophilen

Als Kreuzkupplungsreaktion bezeichnet man die regioselektive Verknüpfung eines Elektrophils mit einem Nucleophil[28]. Die Regioselektivität wird bei beiden Kupplungspartnern durch Abgangsgruppen kontrolliert. Das Elektrophil ist dabei i.d.R. ein Aryl-, Vinyl- oder Alkylhalogenid bzw. -pseudohalogenid, das Nucleophil im Falle von Kohlenstoffverbindungen eine stöchiometrisch eingesetzte oder *in situ* generierte metall-organische Verbindung. Erste übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen verwendeten Nickelsalze als Katalysatoren, wie die Kumada-Kupplung von Vinyl- und Arylhalogeniden mit Grignardverbindungen[29].

Als erste palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen können die 1975 von mehreren Arbeitsgruppen vorgestellten Synthesen für Arylacetylene angesehen werden, die von Arylhalogeniden und präformierten oder *in situ* erzeugten Kupferacetyliden ausgingen[30]. Dabei bilden das terminale Alkin (Schema 6, I) und das Kupfersalz (II) *in situ* ein Kupferacetylid (III). Durch Oxidative Addition eines Arylhalogenids (IV) an ein ligandstabilisiertes Palladium(0)atom (V) entsteht eine Arylpalladiumspezies (VI), die mit dem Kupferacetylid unter Regeneration des Kupferkatalysators transmetalliert. Reduktive Eliminierung setzt schließlich das jeweilige Arylacetylen als Reaktionsprodukt frei, unter Rückbildung der katalytisch aktiven Palladium(0)spezies (V).

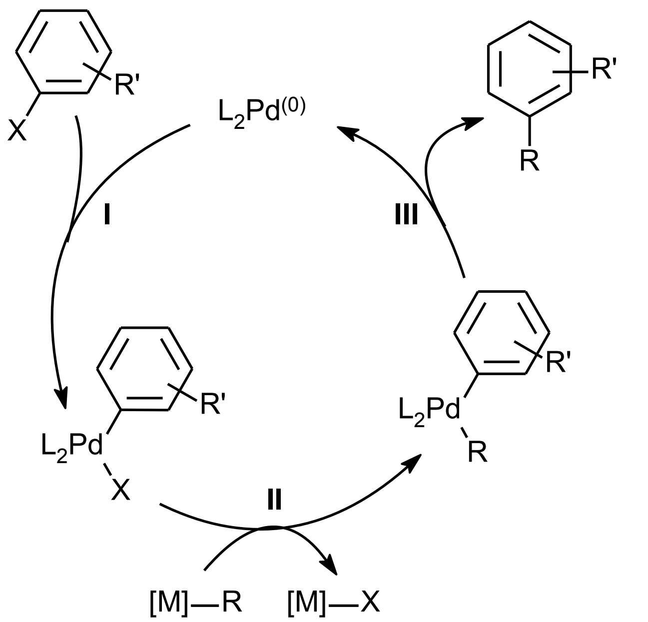


Schema 6: Katalysezyklus der Sonogashira-Kupplung, in situ-Erzeugung des Cu-Acetylids

Durch Zugabe katalytischer Mengen von Palladium-Phosphin-Komplexen konnten die Reaktionen bei – verglichen mit der bereits vorher bekannten Stephens-Castro-Kupplung[31] – deutlich niedrigeren Temperaturen und verkürzten Reaktionszeiten durchgeführt werden. Ebenfalls 1975 wurde eine Variante der Kumada-Kupplung beschrieben, die durch Palladium- anstelle von Nickelkatalysatoren vermittelt wird[32].

Wenige Jahre später berichteten Miyaura und Suzuki über Kreuzkupplungen von sp^2-C-Borverbindungen mit Aryl-, Vinyl- und Alkinylhalogeniden, die durch Palladium-tetrakis(triphenylphosphin) katalysiert werden[33]. Ein entscheidender Vorteil der Bororganyle war und ist die hohe Beständigkeit der Bor-Kohlenstoffbindung gegenüber Hydrolyse oder Oxidation durch Luftsauerstoff sowie die geringe Toxizität der Verbindungen.

In den folgenden Jahren kamen noch weitere ähnliche Umsetzungen wie die von Zinkorganylen ausgehende Negishi-Kupplung und die Hiyama-Kupplung von silicium-organischen Verbindungen hinzu, die ebenfalls palladiumkatalysiert durchgeführt werden[34].



Schema 7: Generischer Mechanismus palladiumkatalysierter Kreuzkupplungen

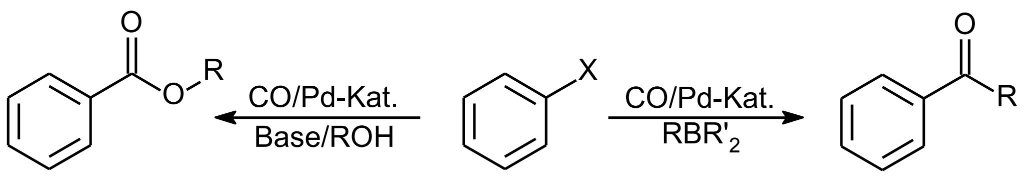
All diese Reaktionen unterscheiden sich im wesentlichen nur durch die eingesetzte Organometallverbindung, nicht aber hinsichtlich des Reaktionsmechanismus (Schema 7). Die Aryl-Halogenid-Bindung wird durch Oxidative Addition (I) einer (oft durch das Reduktionsvermögen der Organometallverbindung oder eines zugesetzen Liganden erst *in situ* erzeugten) Palladium(0)spezies aktiviert, durch Transmetallierung (II) wird das Halogenid gegen ein Carbanion ausgetauscht, Reduktive Eliminierung (III) führt zur Freisetzung des Kreuzkupplungsprodukts unter Rückbildung der katalytisch aktiven Spezies.

Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal der oft nach ihren Erfindern benannten übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ist also das verwendete Kohlenstoffnucleophil bzw. die Methode zu dessen Erzeugung. Alle aufgeführten Reaktionen nutzen metallorganische Verbindungen als Kohlenstoffnucleophile. Metallorganyle hoher Reaktivität wie Grignard-Verbindungen sind empfindlich gegenüber Feuchtigkeit oder Sauerstoff und weisen eine geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wie Carbonylfunktionen oder Estern auf[35]. Weniger reaktive Kohlenstoffnucleophile wie Zinnorganyle oder Organoborverbindungen werden oft aus Grignard-Verbindungen unter Anfall erheblicher Abfallmengen hergestellt. Zinnorganyle sind darüber hinaus überaus toxisch.

Die wirtschaftliche Bedeutung insbesondere der Suzuki-Kupplung ist bedeutend[36]. Allein die Produktion des Fungizids Boscalid (BASF), die eine Suzuki-Kupplung beinhaltet, umfaßt mehr als 1000 t pro Jahr. Bei dem Blutdrucksenker Valsartan (Novartis, Handelsname Diovan), dessen Biarylstrukturmotiv ebenfalls mittels Suzuki-Kreuzkupplung aufgebaut wird, sind mehrere hundert Jahrestonnen angepeilt, wobei die Tagesdosis eines Patienten ca. 160 mg entspricht[37]. Bei anderen Pharmawirkstoffen mit ebenfalls hoher Wertschöpfung werden Biarylsynthesen als Multikilogramm-Ansätze gefahren[36c].

1.4.3. Carbonylierungen und Carbonylierende Kreuzkupplungen

Kohlenmonoxid stellt in der Industrie einen vielfältig genutzten C_1-Baustein dar, der nicht nur zur Herstellung von Methanol oder in Hydroformylierungsreaktionen, sondern auch in palladiumkatalysierten Funktionalisierungen von Arylhalogeniden eingesetzt wird, wobei mindestens eine C-C-Bindung geknüpft wird. Mit Wasser oder Alkoholen werden Carbonsäurederivate erhalten[38], in Gegenwart eines Kohlenstoffnucleophils sind auf diesem Weg auch Ketone zugänglich (Schema 8)[39].



Schema 8: Palladiumkatalysierte Carbonylierungsreaktionen

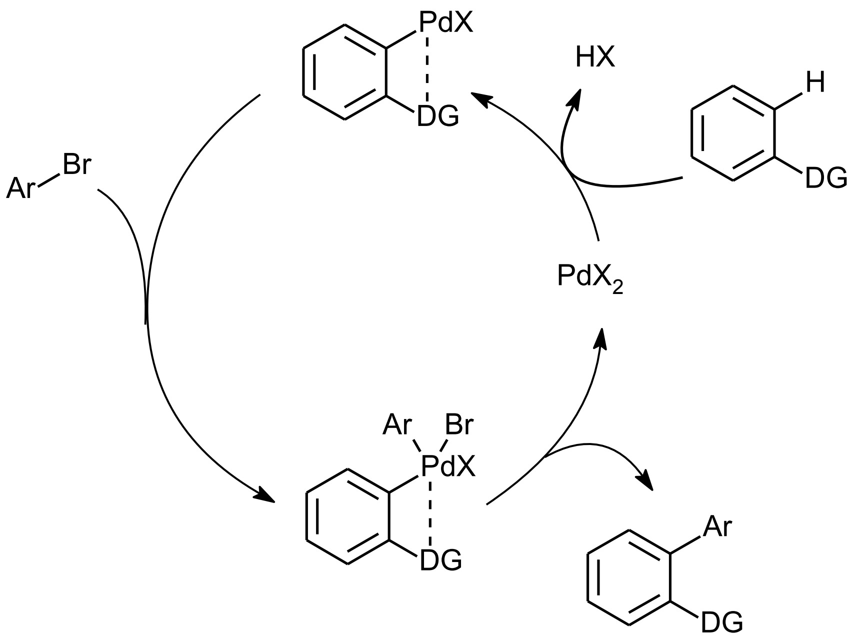
1.4.4. Arylierung von C-H-aciden Verbindungen

Nicht immer ist es erforderlich, das für eine Kreuzkupplung notwendige Kohlenstoff-nucleophil durch eine Bindung zwischen Kohlenstoff und einem eletropositiveren Element (vgl. Kapitel 1.4.2, S. 23) zu erzeugen. Durch elektronenziehende Gruppen aktivierte C-H-acide Verbindungen wie Carbonylverbindungen lassen sich auch unter Verwendung einer Base palladiumkatalysiert arylieren[40]. Eine besondere Herausforderung bei diesen Reaktionen stellen Substrate dar, bei denen eine β-Hydrideliminierung als Nebenreaktion auftreten kann.

Neben den beschriebenen C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen werden durch Palladium-katalysatoren auch Arylierungen von N-, O- und S-Nucleophilen katalysiert sowie Cyanogruppen eingeführt. An dieser Stelle sei nur auf entsprechende Literatur verwiesen[41-42].

1.4.5. C-H-Aktivierung von Aromaten

Palladiumverbindungen sind – neben Komplexverbindungen anderer Metalle wie Rhodium oder Ruthenium – auch geeignet, um aromatische und heteroaromatische C-H-Bindungen zu arylieren, entweder unter Verwendung von Arylhalogeniden[43] oder auch oxidativ mit Arylboronsäuren als Kupplungspartner[44]. Entsprechende Reaktionen gelingen jedoch nur mit elektronenreichen Heterocyclen wie Indolen oder mit Nachbargruppen, die die Aryl-H-Bindung aktivieren und die Bildung eines stabilisierten Cyclopalladats ermöglichen (Schema 9).



Schema 9: Mechanismus einer direkten Arylierung durch palladiumkatalysierte C-H-Funktionalisierung (DG=dirigierende Gruppe)

Eine Steuerung der Regiochemie durch eine Abgangsgruppe ist – anders als bei Kreuzkupplungsreaktionen – bei Funktionalisierungen unter C-H-Aktivierung prinzipbedingt nicht möglich.

Die Erwartung, durch C-H-Aktivierung eine besonders kosteneffiziente oder atomökonomische Reaktion zu erreichen, wird in der Praxis verfehlt, weil

- oft hohe Katalysatorbeladungen erforderlich sind,
- mitunter nur Aryliodide umgesetzt werden können oder
- große Mengen an Hilfsreagenzien zugesetzt werden müssen.

1.5. Decarboxylierung

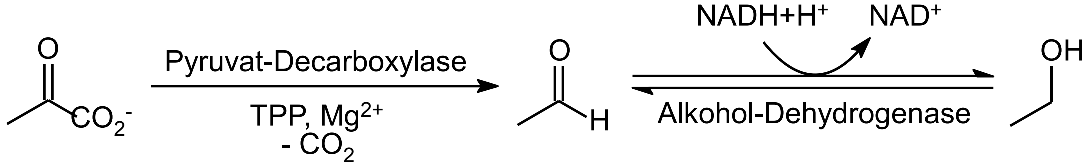
Unter Decarboxylierung versteht man die katalysierte oder rein thermisch induzierte Abspaltung eines Kohlendioxidmoleküls aus einer organischen Verbindung[45-46]. Dabei können grundsätzlich zwei Reaktionspfade beschritten werden: ein radikalischer (für Alkylcarboxylate) und ein heterolytischer (i.d.R. für Arylcarboxylate). Die entstehenden reaktiven Spezies können unter Einfang eines Wasserstoffatoms protodecarboxylieren, Kupplungsreaktionen eingehen oder Elektronen abgeben. In letzterem Fall spricht man von einer oxidativen Decarboxylierung.

Bestimmte Substrate wie Malonsäurederivate, β-Ketosäuren oder auch Polyfluorbenzoesäuren decarboxylieren bereits unkatalysiert bei Temperaturen von unter 100 °C[47]. Für die meisten anderen Substrate sind dagegen Katalysatoren und drastischere Reaktionsbedingungen erforderlich.

1.5.1. Decarboxylierung in der Biochemie

Das Prinzip der Decarboxylierung ist in der Natur weit verbreitet[48]. Als Katalysator wirken dabei Decarboxylasen, ferner werden ausschließlich aktivierte Substrate wie α- oder β-Ketosäuren umgesetzt.

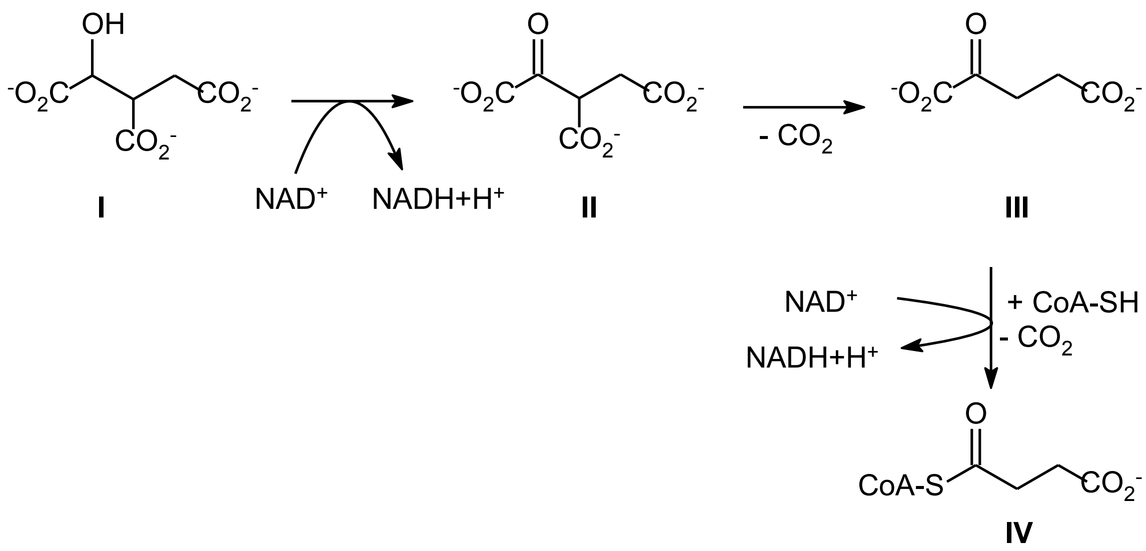
Bei der alkoholischen Gärung wird Pyruvat durch die Pyruvat-Decarboxylase und den Cofaktor Thiaminpyrophosphat zu Acetaldehyd protodecarboxyliert, wobei die Entstehung eines instabilen Acylanions umgangen wird[48a]. Der entstandene Acetaldehyd wird nachfolgend durch die Alkohol-Dehydrogenase unter Verbrauch eines Reduktionsäquivalents (NADH, Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid, reduzierte Form) zu Ethanol reduziert.



Schema 10: Decarboxylierung von Pyruvat

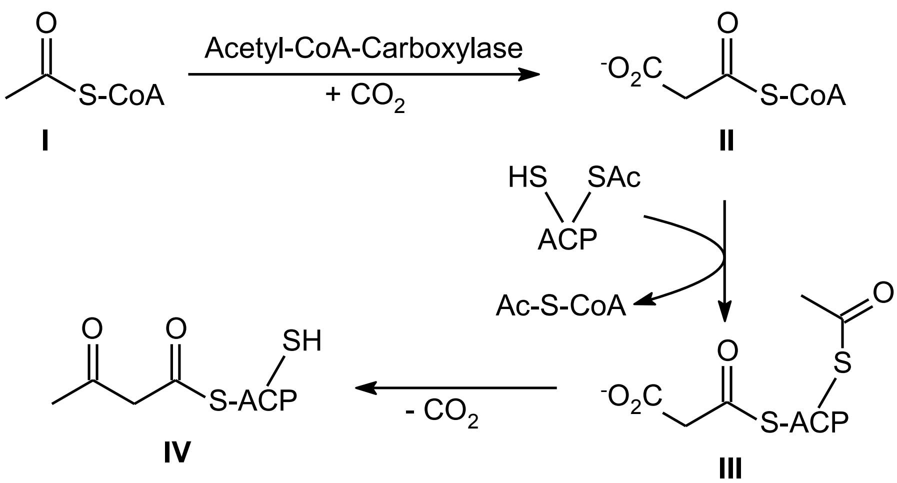
Im Citratcyclus (Schema 11) finden zwei Decarboxylierungen statt: die Protodecarboxylierung von Oxalsuccinat (β-Ketosäure, II) zu α-Ketoglutarat (α-Ketosäure, III) und die nachfolgende oxidative Decarboxylierung zu aktiviertem Succinat (IV) unter

Übertragung zweier Elektronen auf NAD^+ (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, oxididerte Form)[48b].



Schema 11: Decarboxylierungsreaktionen im Citratcyclus (Ausschnitt)

Bei der Fettsäuresynthese (Schema 12) wird an Coenzym A aktiviertes Acetat (I) zunächst durch die Acetyl-CoA-Carboxylase carboxyliert (II) und somit zusätzlich aktiviert[48c]. Die entstandene Malonylgruppe wird auf das Acyl-Carrier-Protein (ACP) übertragen (III). Durch Decarboxylierung der Malonylgruppe wird der nucleophile Angriff an einen Thioester (Acyl-ACP) möglich, unter Bildung von β-Ketoacyl-ACP (IV). Dabei wird die Kohlenstoffkette um zwei Einheiten verlängert.

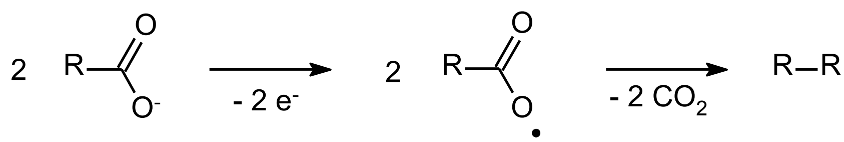


Schema 12: Sequenz aus Carboxylierung und Decarboxylierung bei der Fettsäuresynthese

Die zwei ersten Beispiele (Schema 10-11) stellen reine Defunktionalisierungen und Abbaureaktionen dar. Das letzte Beispiel (Schema 12) zeigt jedoch, daß die Natur Decarboxylierungen auch für chemische Transformationen wie die Erzeugung von Esterenolat-Äquivalenten nutzt, für die ein Chemiker starke Basen wie Alkalimetallalkoholate einsetzen würde, die mit den protischen Bedingungen biologischer Systeme nicht kompatibel sind.

1.5.2. Radikalische Decarboxylierung

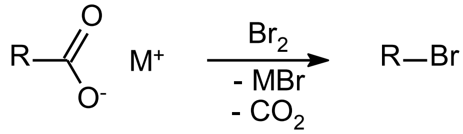
Die Nutzung der Decarboxylierung im Bereich der präparativen Chemie begann mit der Kolbe-Elektrolyse[49]. Bei dieser Reaktion werden Alkylcarboxylate elektrochemisch zum jeweiligen Carboxylradikal oxidiert. Dieses decarboxyliert dann zum Alkylradikal und dimerisiert zum Kohlenwasserstoff, der sich dann als Öl abscheidet (Schema 13).



Schema 13: Kolbe-Elektrolyse

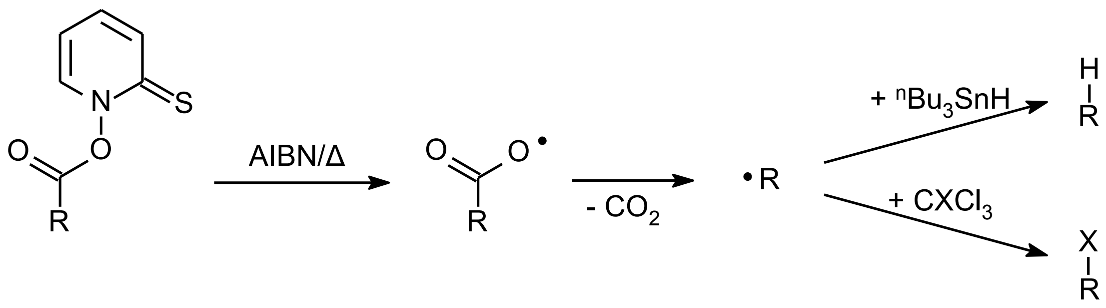
Die Bildung von Radikalen unter Decarboxylierung tritt auch bei der thermischen Zersetzung von Diacylperoxiden wie Dibenzoylperoxid ein, eine Eigenschaft, die z.B. zum Start radikalischer Polymerisationen genutzt wird[50].

Große Ähnlichkeit zur Kolbe-Elektrolyse besitzt die wenige Jahre später durch Borodin entdeckte Umsetzung von Silbercarboxylaten mit elementarem Brom, die heute Hunsdiecker-Borodin-Reaktion (Schema 14) genannt wird[51].



Schema 14: Reaktionen von Borodin (M=Ag) und Hunsdiecker (M=Ag, Hg, K)

Bei der sog. Barton-Decarboxylierung werden *O*-acylierte *N*-Hydroxypyridin-2-thione unter Erzeugung von Alkylradikalen decarboxyliert (Schema 15)[52]. In Gegenwart von Tributylstannan wird radikalisch ein Wasserstoffatom übertragen, mit Bromtrichlormethan oder Tetrachlorkohlenstoff sind radikalische Halogenierungen möglich.



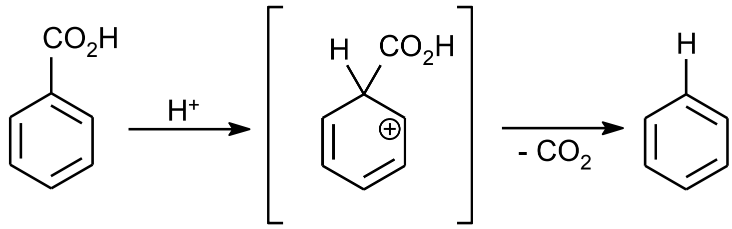
Schema 15: Barton-Decarboxylierung, X=Br, Cl

1.5.3. Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren

Bereits 1930 nutzten Shepard *et al.* Kupfer zur Protodecarboxylierung heteroaromatischer Carbonsäuren, bei Temperaturen von über 200 °C[53]. Diese Reaktion wurde in den Folgejahren vielfach genutzt, um aus Phenylessigsäuren und Arylcarbaldehyden über die Pschorr-Synthese Phenanthrenderivate darzustellen[54]. 1970 beobachtete die Gruppe von Cohen, daß die kupferkatalysierte Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren durch die Zugabe bidentater Stickstoffliganden wie 1,10-Phenanthrolin oder 2,2'-Bipyridyl stark beschleunigt wird[55]. Mechanistische Untersuchungen der gleichen Arbeitsgruppe ergaben, daß für aromatische Carbonsäuren ein radikalischer Reaktionsverlauf ausgeschlossen werden kann[56]. Dies stellt einen fundamentalen Unterschied zu den Reaktionen aliphatischer Carbonsäuren dar[49-51]. Die Ursache liegt in der Stabilisierung der Kupferions im Übergangszustand durch das π-Elektronensystem des Substrats[57].

Neben Kupfer wurden in neuerer Zeit auch Palladiumsalze erfolgreich zur Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren eingesetzt[58]. Die durch Palladiumtrifluoracetat katalysierte Decarboxylierungsreaktion ist auf 2,6-Dimethoxybenzoate beschränkt und daher kaum praktisch anwendbar.

Lange bekannt sind säurekatalysierte Decarboxylierungsreaktionen (Schema 16)[59]. Sie sollen hier der Vollständigkeit halber erwähnt werden, sind aber für die Entwicklung decarboxylierender Kreuzkupplungsverfahren kaum relevant.



Schema 16: Säurekatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren

1.5.4. Oxidative Decarboxylierungen

Insbesondere mit Blei(IV)verbindungen sind verschiedene oxidative Decarboxylierungs-reaktionen beschrieben:

- Bleitetraacetat kann unter Verlust von CO_2 als Quelle für „CH_3^+" wirken[60],
- aliphatische Carbonsäuren ergeben bei Reaktion mit Bleitetraacetat Gemische aus Olefinen, Estern, Kupplungsprodukten und dem defunktionalisierten Alkan[61], in Gegenwart von Halogenidionen werden die als Intermediate vermuteten Carbeniumionen halogeniert[62].

Die Decarboxylierung unter Verwendung von Eisen(III)verbindungen führt zu Homokupplungsprodukten oder Defunktionalisierung[63].

Die Umsetzung von Alkyl- und Arylcarbonsäuren mit Metallsalzen in einer hohen Oxidationsstufe, insbesondere Blei(IV)verbindungen, führt mittels oxidativer Decarboxylierung zu Phenolen. Ähnliche Reaktionen wurden auch für andere Oxidationsmittel beschrieben, z.B. Periodat[64].

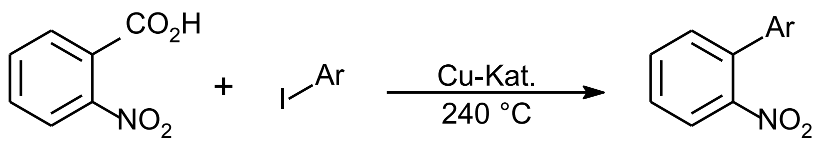
1.6. Decarboxylierende Kupplungen

Eine decarboxylierende Kupplungsreaktion stellt die Kombination einer Decarboxylierung mit einer (selektiven) Bindungsknüpfung dar. Das aus der Decarboxylierung resultierende Kohlenstoffnucleophil kann mit einem Elektrophil gekuppelt werden, an ein Akzeptorsystem addieren oder unter Oxidation (siehe Kapitel 1.6.5, S. 37) mit einem anderen Nucleophil reagieren.

1.6.1. Rein kupfervermittelte Kreuzkupplung

Die übergangsmetallkatalysierte Protodecarboxylierung ist eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für die Möglichkeit, eine decarboxylierende Kreuzkupplung zu

realisieren. Eine solche *in-situ*-Generierung eines Kohlenstoffnucleophils durch Decarboxylierung einer Carbonsäure und die nachfolgende Kupplung mit einem Kohlenstoffelektrophil wurde bereits 1966 von Nilsson beschrieben[65a-b]. Bei dieser ersten Decarboxylierenden Kreuzkupplung wurden 2-Nitrobenzoesäure und Iodaromaten durch stöchiometrische Mengen an Kupfer(I)oxid bei 240 °C in Ausbeuten von 30-50 % zu den unsymmetrischen Biphenylen gekuppelt (Schema 17).



Schema 17: Decarboxylierenden Kreuzkupplung nach Nilsson

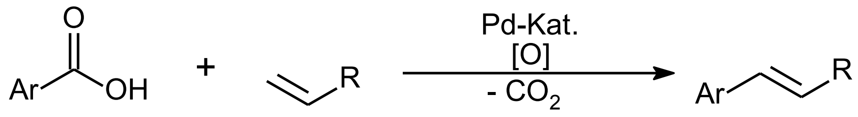
In späteren Arbeiten gelang auch die Kupplung heteroaromatischer Carbonsäuren und eine Absenkung der erforderlichen Temperaturen z.T. bis auf 180 °C[65c-d]. Diese Reaktion als Kombination einer kupferkatalysierten Decarboxylierung und einer Ullmann-artigen Kupplung weist erhebliche Nachteile auf:

1. hohe Reaktionstemperaturen,
2. der Einsatz kostspieliger Iodaromaten und
3. stöchiometrischer Kupfermengen,
4. die Beschränkung auf elektronenarme aromatische Carbonsäuren mit Substituenten in 2-Position sowie
5. geringe Ausbeuten und der Anfall mehrerer Nebenprodukte.

Das Konzept, Kohlenstoffnucleophile ohne den Einsatz metallorganischer Reagenzien und die damit verbundenen Probleme zu erzeugen, ist dennoch richtungsweisend.

1.6.2. Oxidative Kupplungen

Bei den von Nilsson entwickelten Decarboxylierenden Kreuzkupplungen wird das durch Verlust der Carboxylatgruppe entstehende Kohlenstoffnucleophil mit einem Elektrophil gekuppelt. In der Gruppe von Myers wurde 2002 eine decarboxylierende Heck-artige Reaktion entwickelt, bei denen das Carboxylat unter Übertragung zweier Elektronen auf ein Oxidationsmittel die Rolle des Arylhalogenids einnimmt (Schema 18)[66].



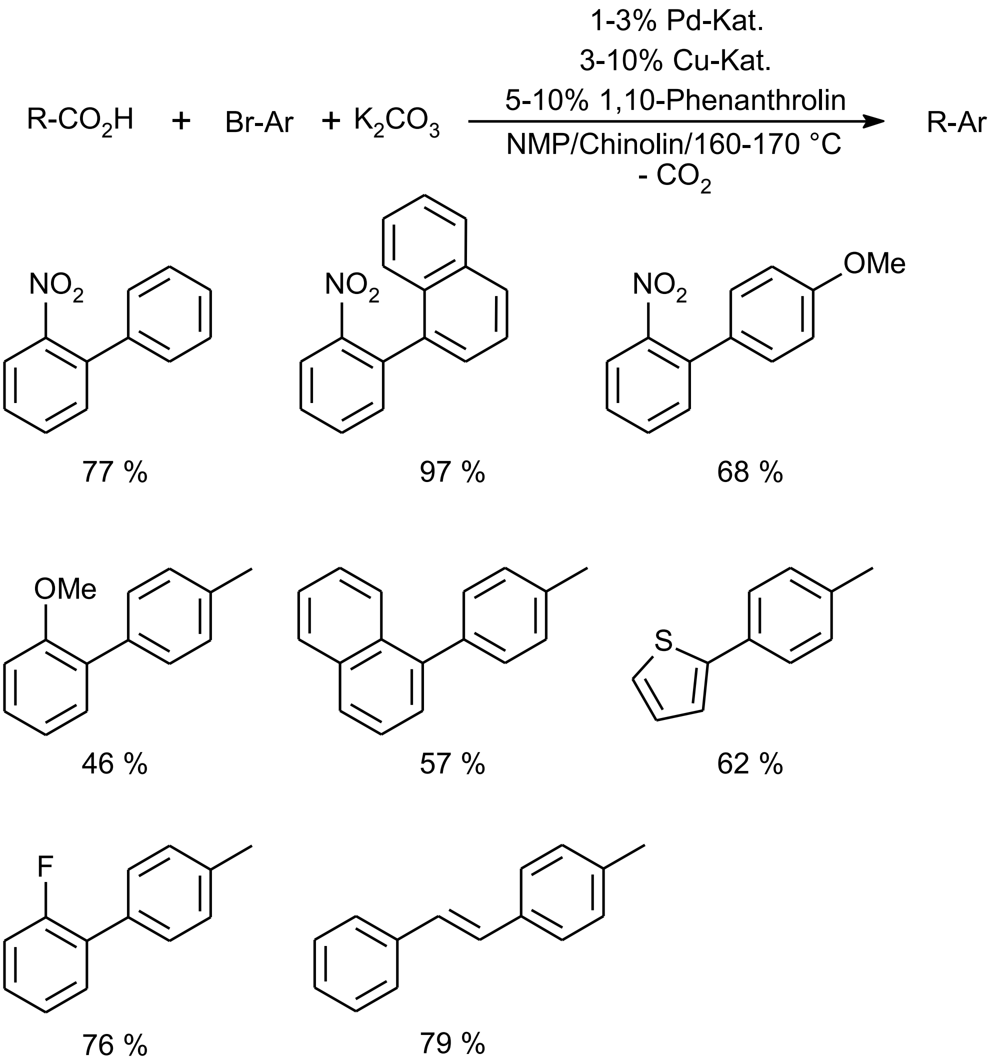
Schema 18: Decarboxylierende Vinylierung nach Myers bzw. Gooßen

Neben katalytischen Mengen an Palladiumsalzen kommen bei der Reaktion 2-3 Äquivalente Silbercarbonat (entsprechend 4-6 Äquivalenten Silber) als Oxidationsmittel (und mutmaßlich auch als Decarboxylierungskatalysator) zum Einsatz. Der hohe Bedarf an Schwermetallsalzen macht die Reaktion kostspielig und unökologisch, dennoch ist der konzeptionelle Fortschritt durch den erstmaligen Einsatz bimetallischer Katalysatorsysteme für diesen Reaktionstyp nicht von der Hand zu weisen.

1.6.3. Kreuzkupplungen mit bimetallischen Katalysatoren

Nilsson nutzt für beide Teilschritte der Decarboxylierenden Biarylsynthese Kupfer als Katalysatormetall. Mehrere Probleme der rein kupferkatalysierten Decarboxylierenden Kreuzkupplung lassen sich erst durch den Übergang zu bimetallischen Kupfer-Palladiumsystemen (Schema 20) lösen.

Diese Verknüpfung des Konzepts der kupferkatalysierten Decarboxylierung mit der palladiumbasierten Kreuzkupplungschemie gelang 2006 in unserer Arbeitsgruppe[67].

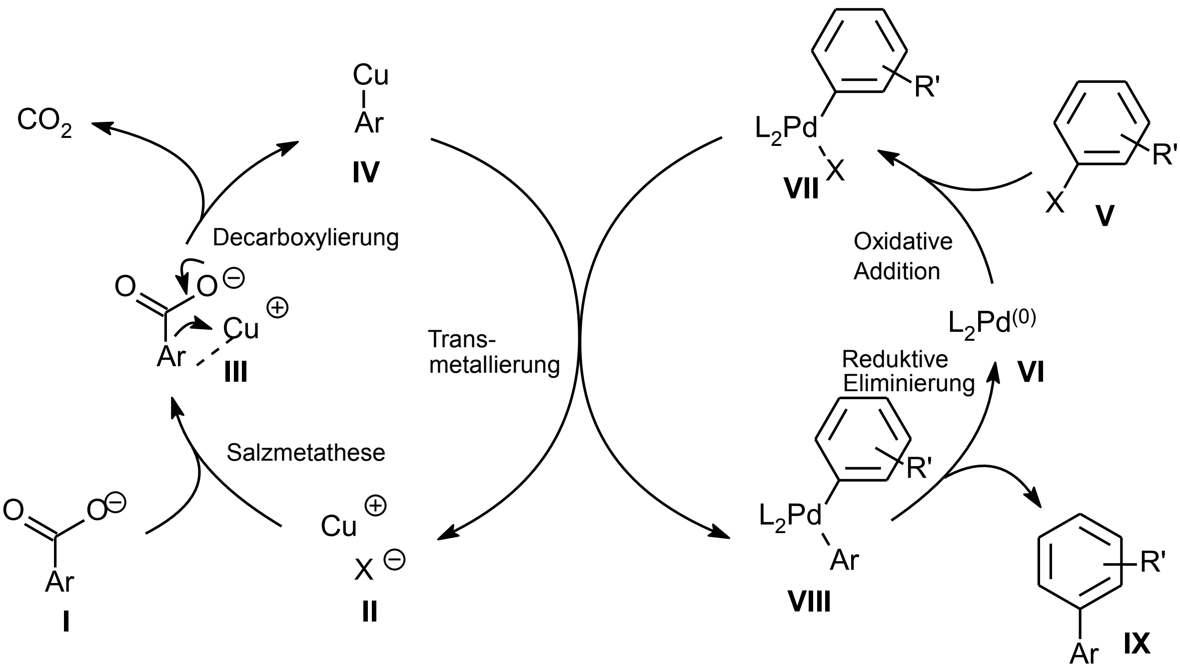


Schema 19: Decarboxylierende Biarylsynthese nach Gooßen

Unter den Bedingungen der Gooßen-Reaktion gelingt erstmals die Kupplung eines breiten Substratspektrums in sehr guten Ausbeuten (Schema 19), ohne daß ein Übergangsmetall in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden muß. Eine wesentliche Einschränkung dieser ersten Generation ist allerdings der Bedarf für eine koordinierende Gruppe in Nachbarschaft zur Carboxylgruppe, um das Substrat stärker an den Decarboxylierungs-katalysator zu koordinieren. Kontrollexperimente mit zugesetzten Alkalihalogeniden zeigten, daß diese die Aktivität des Kupfer-Decarboxylierungskatalysators so weit reduzieren, daß Benzoesäuren ohne *ortho*-Substituenten nicht mehr umgesetzt werden können.

Die Reaktion umfaßt zwei Katalysezyklen: Im Decarboxylierungszyklus wird durch Salzmetathese eines Kaliumcarboxylats (I) und eines Kupfersalzes (II) zunächst ein

Kupfercarboxylat (III) gebildet, das zu einer Arylkupferspezies (IV) decarboxyliert. Diese transmetalliert mit einem Arylpalladiumhalogenid (VII), so daß das Kohlenstoffnucleophil in den Kreuzkupplungszyklus eintritt. Reduktive Eliminierung führt unter Regenerierung der katalytisch aktiven Palladium(0)spezies (VI) zum Biaryl (IX). Der Kreuzkupplungszyklus entspricht mechanistisch den in Kapitel 1.4.2 (S. 23ff) beschriebenen Zugangswegen zum Biaryl-Strukturmotiv, die aber von präformierten Kohlenstoffnucleophilen ausgehen.



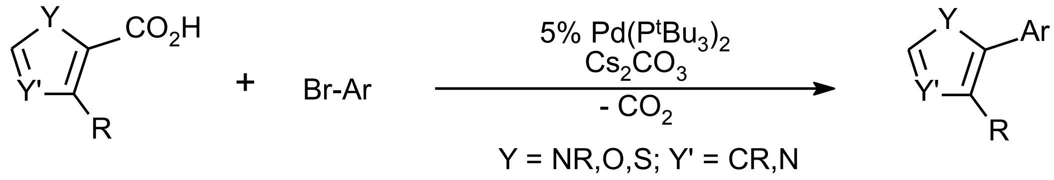
Schema 20: Decarboxylierende Biarylsynthese mit Cu/Pd-Katalysatorsystem

Die in unserer Arbeitsgruppe entwickelte Decarboxylierende Biarylsynthese markiert den Ausgangspunkt für zahlreiche Weiterentwicklungen (vgl. Kapitel 5, S. 163). Die Methode stellt mittlerweile in vielen Fällen eine leistungsfähige und atomökonomische Alternative zum Einsatz klassischer Kohlenstoffnucleophile wie Arylboronsäuren oder Zinkorganylen dar. Die als Substrate eingesetzten aromatischen Carbonsäuren sind gut lagerfähig, preiswert und leicht zugänglich. Wesentliche Nachteile der ersten Generation stellen jedoch die hohe Reaktionstemperatur von ca. 160 °C und Einschränkungen bezüglich der einsetzbaren Benzoesäurederivate dar.

1.6.4. Rein palladiumkatalysierte Kreuzkupplung

Mitarbeiter von Forgione und Bilodeau beobachteten eine decarboxylierende Arylierung bei dem Versuch, elektronenreiche heterocyclische Carboxylate durch C-H-Aktivierung

palladiumkatalysiert zu arylieren, ohne daß ein weiteres Katalysatormetall wie Kupfer oder Silber zugesetzt wurde (Schema 21)[68]. Die Reaktion findet bei 140-170 °C in DMF statt und kann auch im Mikrowellenreaktor durchgeführt werden.

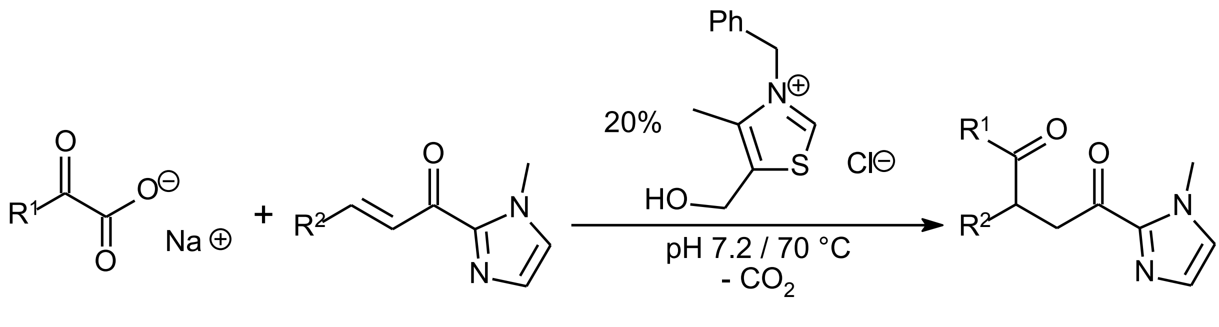


Schema 21: Decarboxylierende Arylierung von Heterocyclen nach Bilodeau und Forgione

Als Substrate können ausschließlich Heteroaromaten eingesetzt werden, die Carbonsäuregruppen in Nachbarschaft zu einem Heteroatom aufweisen. Eine Blockierung (R≠H) des benachbarten Ringkohlenstoffatoms wirkt sich sehr günstig auf die Ausbeute der Reaktion aus und unterbindet Nebenreaktionen wie Arylierung durch C-H-Aktivierung oder eine Wanderung des Palladiums entlang des Rings.

1.6.5. Decarboxylierende Addition an Akzeptorsysteme

Aufbauend auf Arbeiten zur Acylsilan-Chemie (siehe auch Kapitel 1.7.2, S. 43f) wurde in der Gruppe von Scheidt die Decarboxylierende Addition von α-Oxocarboxylaten an Michael-Systeme in wäßrigem Medium (Schema 22) entwickelt[69], die sich konzeptionell sehr stark von den zuvor vorgestellten (übergangsmetallkatalysierten) Methoden unterscheidet.



Schema 22: Biomimetische Decarboxylierende Addition

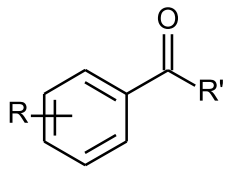
Als Katalysator kommt bei dem organokatalytischen Verfahren ein aus der Stetter-Reaktion bekanntes Thiazoliumsalz zum Einsatz, das die Funktionsweise des Thiaminpyrophosphats (ein Derivat des Vitamin B_1) nachbildet[70].

1.7. Arylketone

Die von Scheidt entwickelte Decarboxylierende Addition an Michael-Systeme liefert 1,4-Dicarbonylverbindungen. Könnte man die dort verwendeten α-Oxocarboxylate auch in Cu/Pd-katalysierten Decarboxylierenden Arylierungen einsetzen, so würden unsymmetrische Arylketone entstehen. Für diese Stoffklasse existieren zahlreiche Anwendungen, d.h. der Bedarf für einen selektiven und effizienten Zugangsweg ist groß.

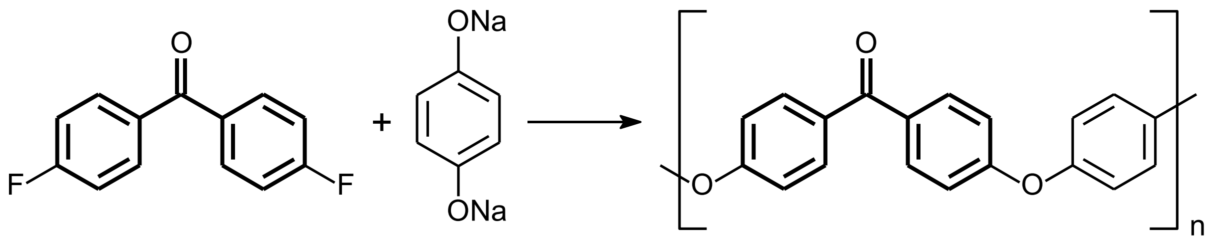
1.7.1. Anwendungen

Arylketone sind Carbonylverbindungen, bei denen mindestens ein Substituent ein Aryl- oder Heteroarylrest ist (Schema 23).



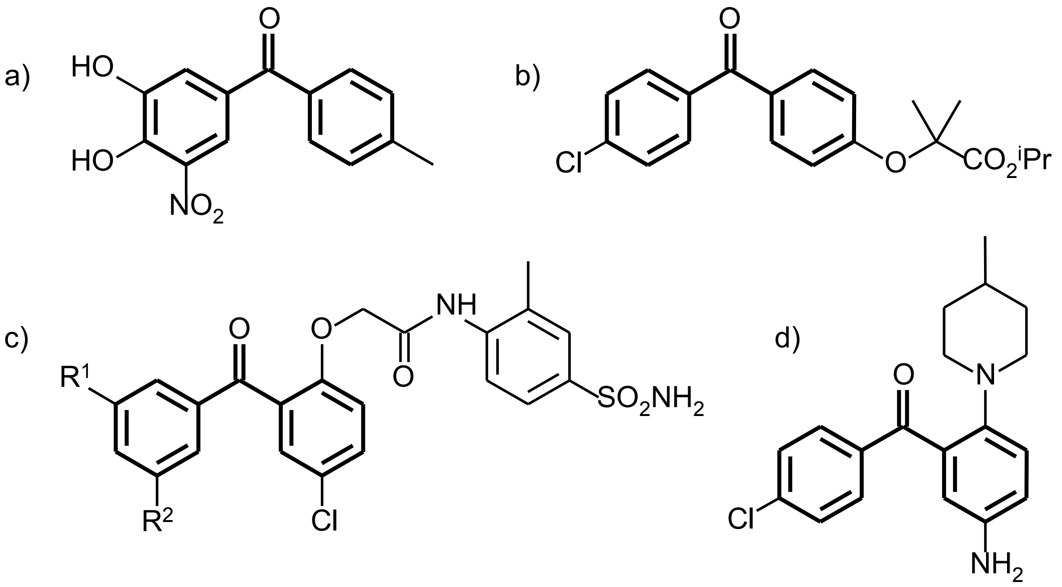
Schema 23: Allg. Formel eines Arylketons

Vertreter dieser Substanzklasse finden vielfältige Anwendung als Pharmawirkstoffe, als UV-Absorber in Kosmetika und Kunststoffen sowie als Photosensibilatoren. Auch Hochleistungskunststoffe der PAEK-Klasse (Polyaryletherketone, Schema 24) weisen das Arylketon-Strukturmotiv auf[71].



Schema 24: PEEK, ein chemikalienbeständiger hochtemperaturfester Thermoplast

Im Bereich der Pharmawirkstoffe sind zahlreiche von Benzophenon abgeleitete Verbindungen zu finden (Schema 25).

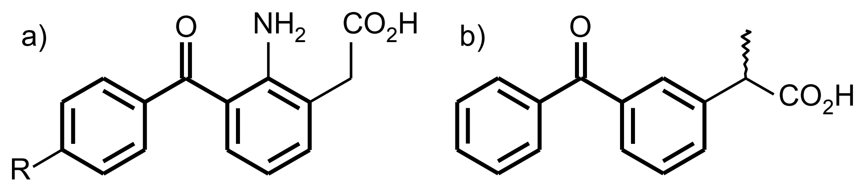


Schema 25: Substituierte Benzophenone als pharmazeutische Wirkstoffe

Das Benzophenonderivat Tolcapon (Schema 25, a) hemmt als Catechol-*O*-methyl-Transferase-Hemmer den Abbau von L-Dopa und wird Patienten mit Parkinson-Syndrom verabreicht[72]. Fenofibrat (b) senkt den Cholesterinspiegel und wird auch bei bestimmten Formen von Diabetes verabreicht[73].

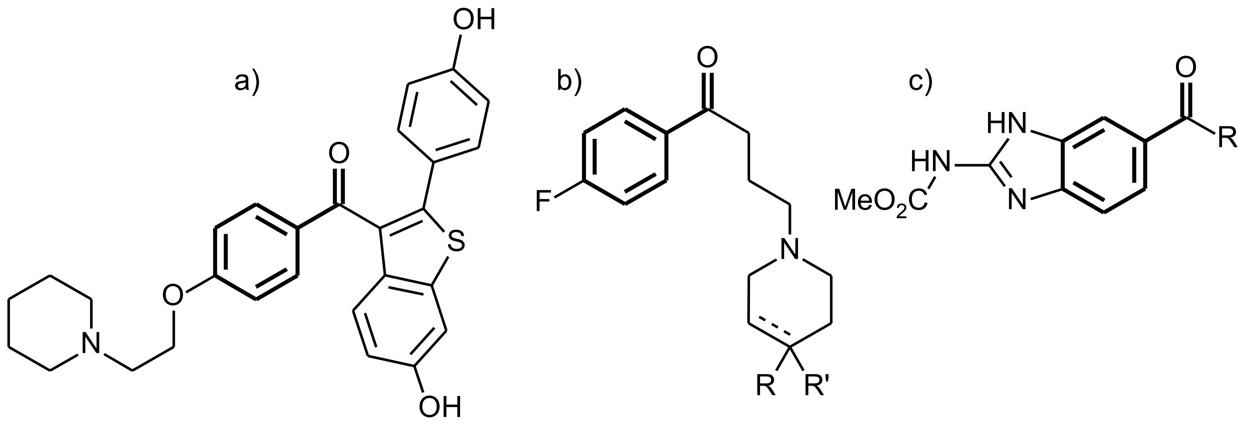
Im Kampf gegen die Immunschwächekrankheit AIDS kommen Wirkstoffe zum Einsatz, die die sog. Reversen Transcriptasen des Virus hemmen, d.h. die Enzyme zur Übersetzung von RNA in DNA[74]. Einige Stämme des HI-Virus haben gegen herkömmlich Nucleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren mittlerweile Resistenzen entwickelt, deshalb sind Nichtnucleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren wie die Benzophenon-Derivate GW69564 (c; $R^1=CF_3$, $R^2=F$) oder GW678248 (c; $R^1=CN$, $R^2=Cl$) Gegenstand intensiver Forschung[75]. Die in *meta*-Stellung befindlichen Substituenten R^1 und R^2 sind dabei entscheidend für die Bindung an das molekulare Target. Die Verbindung LF 1695 (Schema 25, d) wurde ebenfalls im Hinblick auf eine Behandlung von HIV-Patienten untersucht, sie beeinflußt das Wachstum menschlicher T-Lymphocyten[76].

Auch einige Phenylessigsäurederivate aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (non steroidal anti inflammatory drugs, NSAID) enthalten das Benzophenon-Strukturelement (Schema 26)[77].



Schema 26: a) Amfenac (R=H), Bromfenac (R=Br), b) Ketoprofen

Neben Benzophenonderivaten zeigen auch andere Arylketone pharmakologische Aktivität (Schema 27).

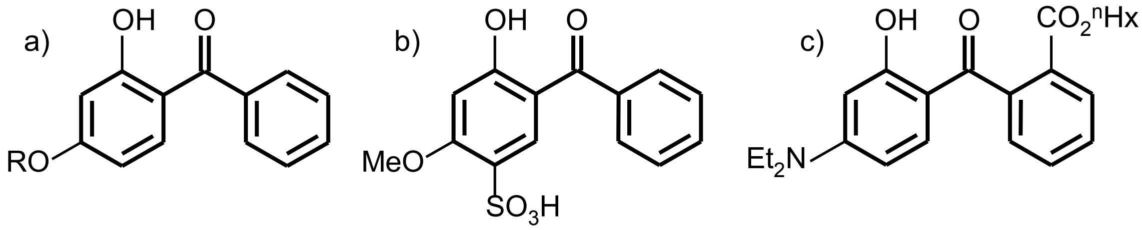


Schema 27: Raloxifen, Butyrophenone (Antipsychotika), Acylbenzimidazole (Anthelminthika)

Das 4-Benzoylbenzothiophenderivat Raloxifen (a) gehört zur Klasse der Selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (selective estrogen receptor modulator, SERM) und wird Frauen zur Minderung postmenopausaler Osteoporose verabreicht[78]. Studien schreiben der Verbindung zudem eine Senkung des statistischen Risikos zu, an bestimmten Arten von Brustkrebs zu erkranken.

Verbindungen aus der Klasse der Butyrophenone (b) werden im Bereich der Psychiatrie zur Behandlung von Schizophrenie verwendet[79]. 6-Acylbenzimidazole (c; Ciclobendazol: R=Cyclopropyl, Mebendazol: R=Ph, Flubendazol: R=*p*-FC_6H_4) kommen in der Veterinärmedizin gegen Würmer zum Einsatz[80].

Neben zahlreichen pharmazeutischen Anwendungen werden Arylketone auch als UV-Absorber in Sonnenschutzmitteln und als Stabilisatoren in Kunststoffen zur Verlangsamung lichtbedingter Alterung genutzt (Schema 28)[81].

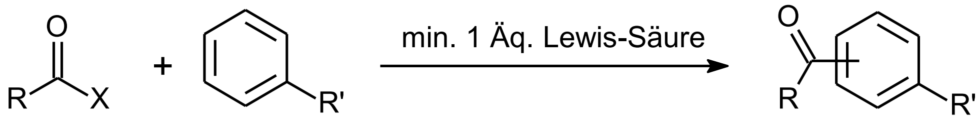


Schema 28: UV-Absorber zur Anwendung in Kosmetika (a-c; bei a: R=Me), bzw. als Alterungsschutz in Kunststoffen (a; R=n-Octyl)

Die gezeigten Beispiele illustrieren die vielfältigen Anwendungen von Arylketonen im Bereich Materialien, Pharmazie und Körperpflege. Daher wurden zahlreiche Verfahren entwickelt, um Arylketone effizient darzustellen.

1.7.2. Synthesewege

Der traditionelle synthetische Zugang zu Arylketonen besteht in der Friedel-Crafts-Acylierung elektronenreicher Aromaten mit aktivierten Carbonsäurederivaten unter Zugabe stöchiometrischer Mengen einer Lewis-Säure (Schema 29)[82].



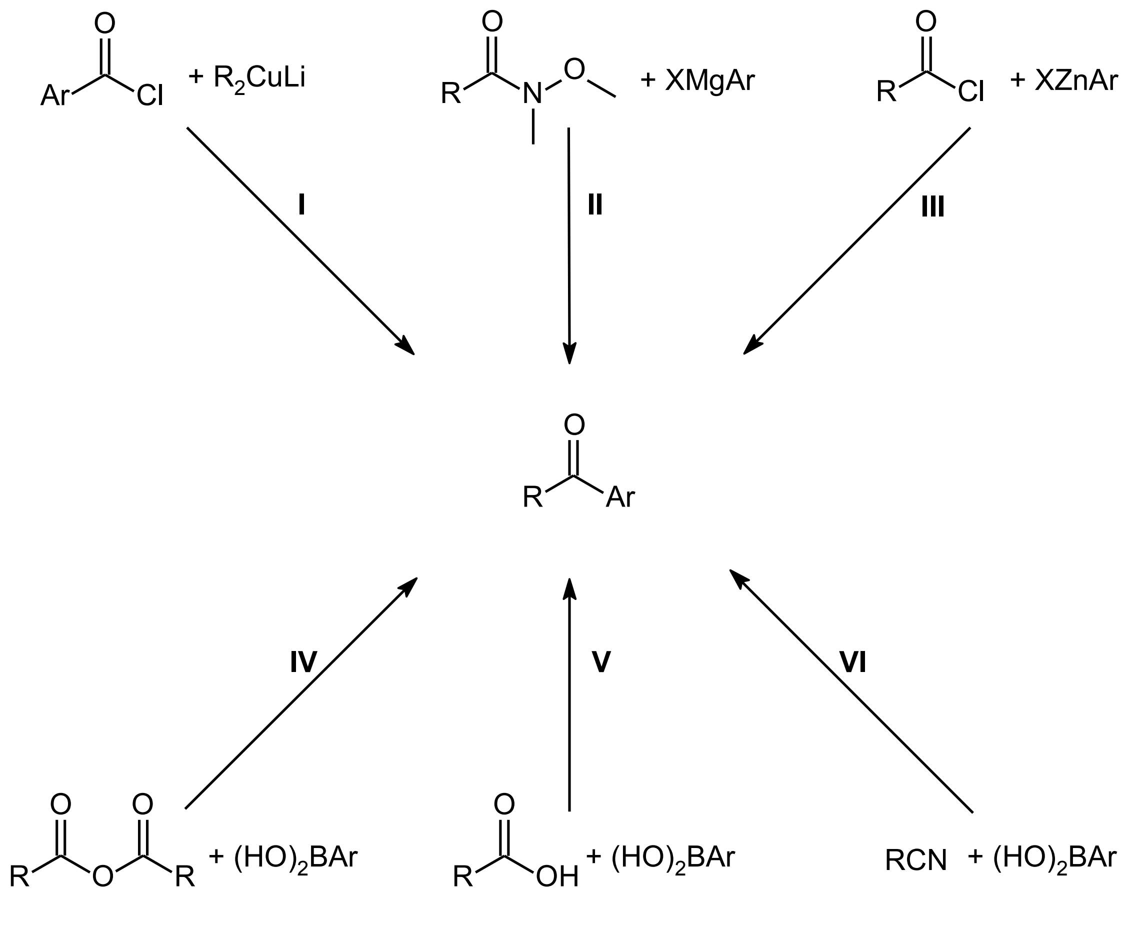
Schema 29: Friedel-Crafts-Acylierung zur Synthese von Arylketonen

Nachteilig bei dieser Reaktion sind die bei der Aufarbeitung als Abfall anfallenden Alumiumsalze und die durch das Substrat vorgegebene Regioselektivität. In vielen Fällen müssen die Produkte aus Isomerengemischen abgetrennt werden. Mit abnehmender Elektronendichte im aromatischen Ring nimmt auch die Reaktivität gegenüber Elektrophilen ab. Dies ist einerseits vorteilhaft, weil eine unerwünschte Mehrfachacylierung nicht beobachtet wird, andererseits können elektronenarme Aromaten in der Friedel-Crafts-Acylierung nicht derivatisiert werden.

Daher wurden selektive Synthesewege für Arylketone entwickelt, die von aktivierten Carbonsäurederivaten wie Carbonsäurechloriden (Schema 30, I) oder Weinreb-Amiden (II)

und metallorganischen Reagenzien ausgehen[83]. Durch Übergangsmetallkatalysatoren gelingt die Umsetzung auch mit weniger reaktiven Kohlenstoffnucleophilen wie Zinkorganylen (III) oder Boronsäuren (IV)[84-85]. Günstiger gestaltet sich die Synthese aromatischer Ketone, wenn Boronsäuren übergangsmetallkatalysiert mit Carbonsäuren gekuppelt werden, die *in situ* durch Anhydride oder Kupplungsreagentien (V) aktiviert werden[86]. Gerade im industriellen Maßstab kann es vorteilhaft sein, anstelle der Carbonsäurederivate Halogenaromaten mit Kohlenmonoxid und Organoborverbindungen in einer Carbonylierenden Kreuzkupplung zum jeweiligen unsymmetrischen Arylketon umzusetzen[39b].

Elegant ist die nickelkatalysierte Addition von Boronsäuren an Nitrile zu Ketiminen, die bei der Aufarbeitung zum jeweiligen Keton hydrolysiert werden (VI)[87].



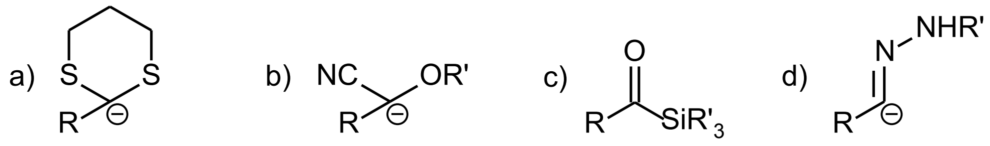
Schema 30: Selektive Zugangsmöglichkeiten zu unsymmetrischen Arylketonen

Diese Verfahren bieten den Vorteil der regioselektiven Bindungsknüpfung und sind mitunter sehr breit anwendbar. Unter ökologischen Gesichtspunkten sind die Verwendung

schwer handhabbarer metallorganischer Reagenzien (unmittelbar oder als Vorstufe zur Boronsäure) und die damit verbundenen großen Abfallmengen ungünstig.

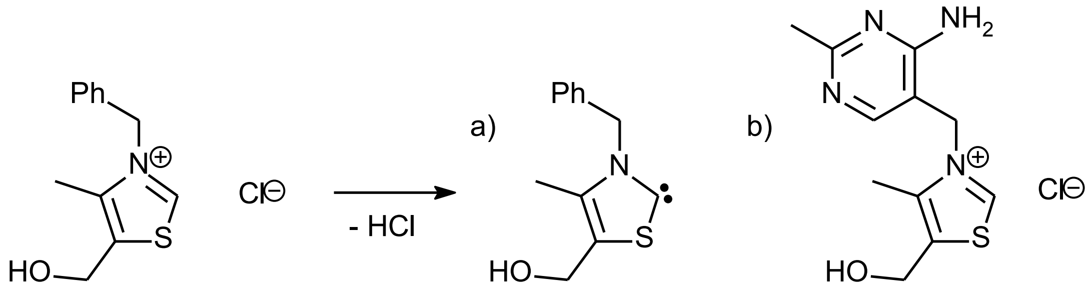
Die im vorangehenden Abschnitt vorgestellten Bindungsknüpfungsreaktionen zur Synthese von Arylketonen gehen von einem formalen Acylkation und einem Kohlenstoffnucleophil aus. Aus Sicht des Chemikers stellt dies die natürliche Herangehensweise dar, weil die umgekehrte Polarität formal Acylanionen erfordert, die äußerst labil sind. Die Verwendung analog reagierender synthetischer Äquivalente geht mit großem zusätzlichem Aufwand einher und ist oft mit dem Einsatz toxischer Reagenzien verbunden[88].

Die Dithian-Methode geht von einem Aldehyd aus, der als Dithioacetal geschützt und dann durch eine starke Base wie *n*-Butyllithium zum Acylanionenäquivalent deprotoniert wird (Schema 31, a)[89]. Neben der Geruchsbelästigung ist geringe Toleranz weiterer funktioneller Gruppen und die nachfolgende Abspaltung mit Quecksilbersalzen bei dieser Vorgehensweise höchst problematisch.



Schema 31: Beispiele für Acylanionenäquivalente

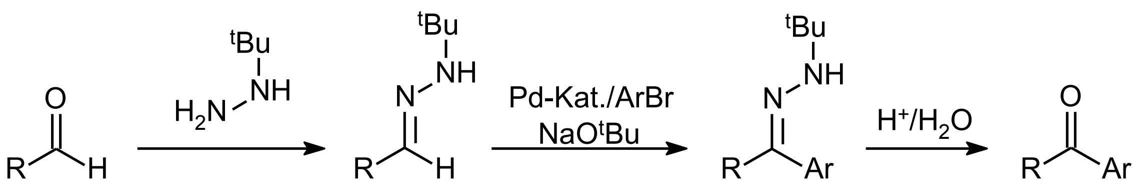
Aus der Umsetzung von nicht enolisierbaren Aldehyden mit Cyaniden resultieren Cyanhydrine, die nach Deprotonierung mit starken nichtnucleophilen Basen wie Lithiumdiisopropylamid als Acylanionenäquivalente fungieren können (Schema 31, b)[90]. Ohne starke Basen und eine vorhergehende Derivatisierung der Hydroxygruppe kommt die cyanidkatalysierte Benzoinkondensation aus, eine Gleichgewichtsreaktion, bei der zwei Moleküle Benzaldehyd verknüpft werden[91]. In der biomimetischen Stetter-Reaktion kommt als Ersatz für das toxische Cyanid ein Thiazoliumylid (Schema 32, a) zum Einsatz, das die Funktion des natürlich vorkommenden Thiamins (Vitamin B_1, Schema 32, b) nachbildet[70]. Dabei werden die Acylanionenäquivalente an α,β-ungesättigte Systeme addiert, wobei Ketone entstehen. Eine interessante Weiterentwicklung ist die durch Thiazoliumsalze katalysierte decarboxylierende Addition von Pyruvat an α,β-ungesättigte Systeme, die aus der Acylsilan-Chemie entwickelt wurde (siehe Kapitel 1.6.5, S. 37)[69].



Schema 32: Heterocylische Organokatalysatoren zur Umpolung von Aldehyden

Eine weitere Quelle für Acylanionenäquivalente sind Acylsilane (Schema 31, c, S. 43), die nach Aktivierung durch Fluorid oder Cyanid z.B. mit Elektrophilen zu Ketonen umgesetzt oder nucleophil an Akzeptorsysteme addiert werden können[92]. Allerdings werden die sonst zur Generierung von Acylanionenäquivalenten erforderlichen starken Basen bzw. toxischen Reagenzien durch die Verwendung von Acylsilanen nicht vermieden, sondern nur auf eine vorangehende Reaktionsstufe verlagert[93].

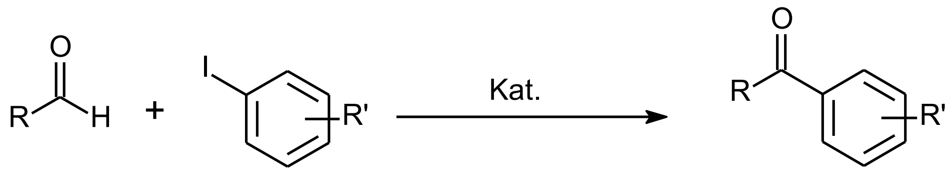
In einer neueren Arbeit zur Generierung von Acylanionenäquivalenten werden zunächst *tert.*-Butylhydrazone durch Reaktion eines Aldehyds mit *tert.*-Butylhydrazin dargestellt (Schema 33). Aus diesen wird dann durch Deprotonierung mit Natrium-*tert.*-butoxid ein Acylanionenäquivalent erzeugt (siehe auch Schema 31, d, S. 43), das in Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt werden kann und nach Hydrolyse Arylketone ergibt[94]. Unvorteilhaft bei diesem Verfahren sind die Zahl der Synthesestufen und die Verwendung toxischer Hydrazinderivate.



Schema 33: Ketonsynthese mit Acylanionenäquivalenten nach Hartwig[94]

Die „Maskierung" der Carbonylgruppe bei Synthesen über Acylanionenäquivalente erfordert viele Arbeitsschritte. Die meisten der vorgestellten Umpolungsreaktionen sind zudem höchst unökologisch, weil die Verwendung toxischer Reagenzien und/oder starker Basen wie *n*-Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamid zur Abstraktion des Aldehydwasserstoffatoms erforderlich sind.

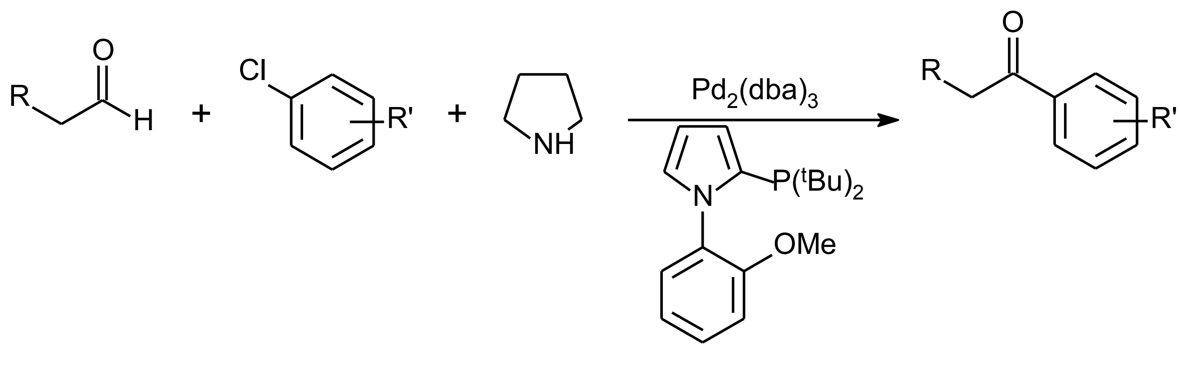
Dessen fehlende Acidität stellt das Kernproblem des Umpolungsansatzes dar. Einen eleganten Lösungsansatz stellt die übergangsmetallkatalysierte C-H-Aktivierung dar. Insbesondere Ruthenium kann oxidativ in die C-H-Bindung insertieren, so daß die am Metall koordinierte Acylgruppe nucleophil in Kreuzkupplungsreaktionen reagieren kann (Schema 34, Kat.=5 mol% $Ru_3(CO)_{12}$, 5 mol% $Pd_2(dba)_3$)[95].



Schema 34: Synthese von Arylketonen durch C-H-Aktivierung

In der Gruppe von Cheng wurde eine formal ähnlich verlaufende nickelkatalysierte Reaktion entwickelt (Schema 34, Kat.=10 mol% Ni(dppe)Br_2, 2.75 Äq Zn)[96]. Dabei findet ein Austausch des Aldehydwasserstoffatoms durch den Arylrest einer Arylnickel-halogenidspezies statt, wobei die mechanistischen Details noch nicht geklärt zu sein scheinen.

Mechanistisch gänzlich anders verläuft die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Arylbromiden und -chloriden und enolisierbaren Aldehyden über mit Pyrrolidin *in situ* erzeugte Enamine (Schema 35), ähnlich einer Heck-Kupplung[97].

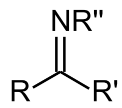


Schema 35: Synthese von Arylketonen über in situ erzeugte Enamine[97b]

Die direkte Kupplung von Aldehyden mit Arylhalogeniden stellt sich formal hoch atomökonomisch dar, in der Praxis überwiegen jedoch die Nachteile der notwendigen hohen Katalysatorbeladungen und der Beschränkung auf ausgewählte Substrate (Aryliodide, enolisierbare Aldehyde, etc.).

1.8. Arylimine

Über die Kondensationsreaktion von Carbonylverbindungen und primären Aminen bzw. Ammoniak wurde erstmals 1866 berichtet[98]. Nach dem Entdecker dieser Reaktion werden die entstehenden Imine (Schema 36) auch Schiff-Basen genannt.

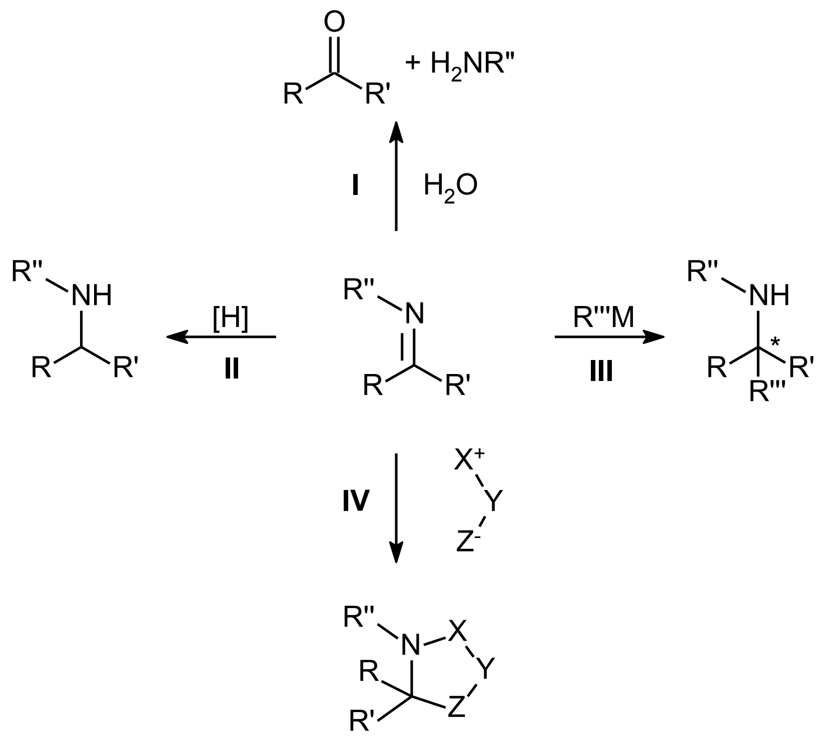


Schema 36: Imine, allgemeine Formel

Von Aldehyden abgeleitete Derivate werden auch Aldimine genannt, ausgehend von Ketonen werden Ketimine erhalten. Befindet sich am Stickstoffatom ein organischer Rest, so spricht man auch von Azomethinen.

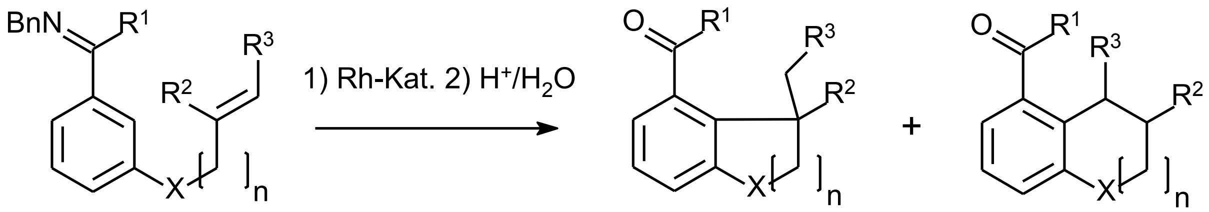
1.8.1. Anwendungen

Arylimine treten häufig als Zwischenstufen in Organischen Synthesen auf, insbesondere als Schutzgruppe für primäre Aminogruppen bzw. Ketone (Schema 37, I) oder bei der reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen (II)[99-100]. Bei der asymmetrischen Addition von Kohlenstoffnucleophilen an prochirale Arylimine werden chirale Amine erhalten (III)[101]. Durch Addition von Carbenoiden oder 1,3-Dipolen sind stickstoffhaltige Heterocyclen zugänglich (IV)[102-103].



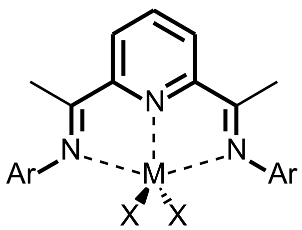
Schema 37: Derivatisierungsmöglichkeiten für Imine

In neuerer Zeit ist die imindirigierte aromatische C-H-Aktivierung Gegenstand intensiver Forschung (Schema 38)[104].



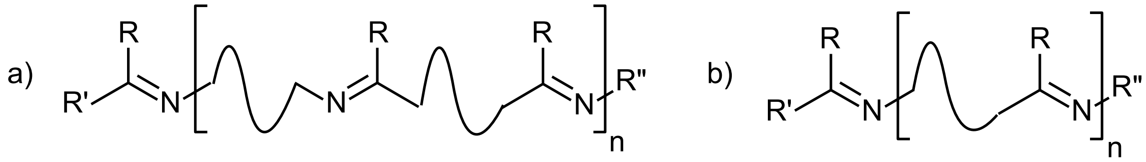
Schema 38: Dirigierung der C-H-Aktivierung durch Iminogruppen

Durch Methylalumoxan aktivierte Eisen- und Cobaltkomplexe mit Pyridindiiminliganden wurden erfolgreich in der Ethylenpolymerisation eingesetzt (Schema 39)[105].



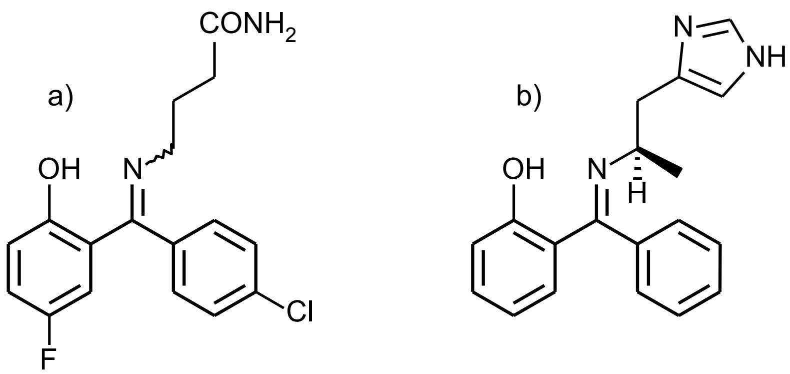
Schema 39: Polymerisationskatalysatoren (M=Fe,Co; Ar=2,6-Diisopropylphenyl, etc.)

Polyketenimine (Schema 40) sind als thermisch beständige halbleitende Polymere Gegenstand aktueller Forschung[106].



Schema 40: Polyketenimine (a: head-to-head, b: head-to-tail)

Auch als Pharmawirkstoffe finden Azomethine Anwendung, häufig als Prodrug, d.h. die eigentlich pharmakologisch wirksame Substanz wird erst im Körper freigesetzt (Schema 41).

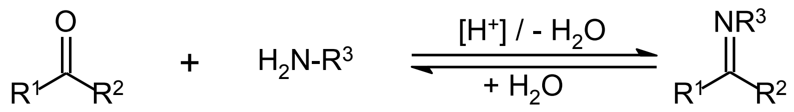


Schema 41: Azomethine als Wirkstoffe

Progabid (Schema 41, a) setzt *in vivo* den Neurotransmitter γ-Aminobuttersäure frei und ist in Frankreich zur Behandlung von Krämpfen oder epileptischen Anfällen zugelassen[107]. BP 2.94 (b) als Prodrug für (*R*)-α-Methylhistamin wurde zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Gastro-Intestinalsystems untersucht[108].

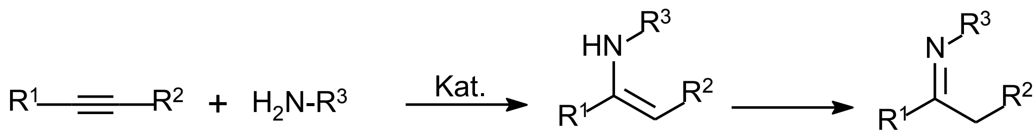
1.8.2. Synthese

Zur Synthese von Iminen werden in aller Regel primäre Amine mit Carbonylverbindungen kondensiert (Schema 42). Die Carbonylverbindung wird in einem vorgelagerten Syntheseschritt erzeugt, zahlreiche Methoden dazu sind in Kapitel 1.7.2, S. 41ff beschrieben.



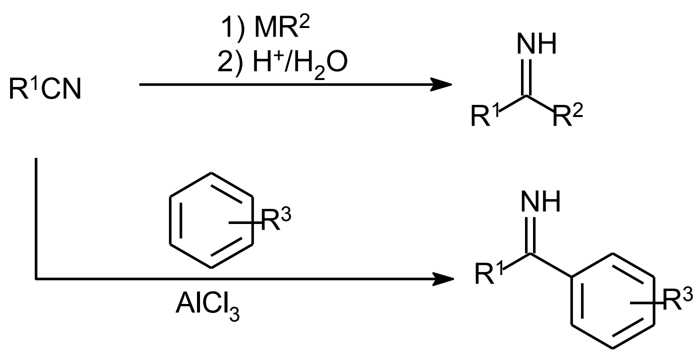
Schema 42: Imine durch Kondensation

Imine mit mehreren Protonen in α-Position können bequem und atomökonomisch durch die Addition primärer Amine an Alkine in Hydroaminierungsreaktionen dargestellt werden (Schema 43)[109].



Schema 43: Imine durch Hydroaminierung

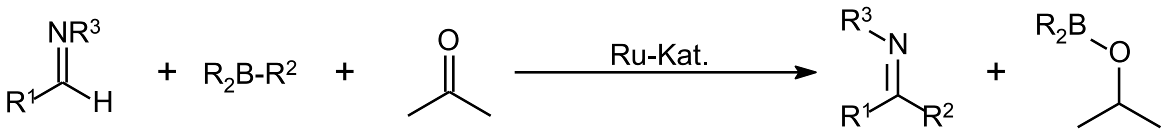
Alternative Zugangswege für unsymmetrische Ketimine stellen Umsetzungen von Nitrilen mit metallorganischen Verbindungen oder mit Aromaten unter Friedel-Crafts-Bedingungen dar, wobei von Ammoniak abgeleitete Imine entstehen (Schema 44)[110].



Schema 44: Imine durch Additionsreaktionen an Nitrile

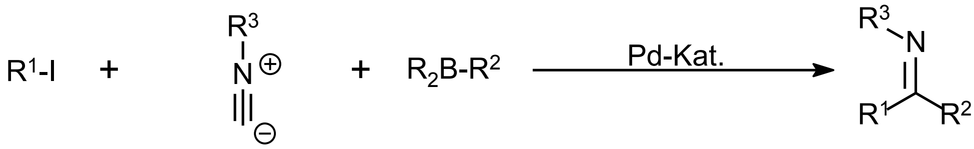
Auch hier wurden zunächst mit Lithiumorganylen und Grignardverbindungen entwickelte Reaktionsmodi auf weniger reaktive Kohlenstoffnucleophile wie Boronsäuren übertragen, unter Einsatz eines Übergangsmetallkatalysators[87]. Die palladiumkatalysierte Addition von Boronsäuren oder auch Arenen an Nitrile stellt eine elegante Iminsynthese dar, jedoch stehen die erforderlichen hohen Katalysatorbeladungen und das Auftreten von Isomeren-gemischen einer praktischen Anwendung in vielen Fällen entgegen.

Ein weiterer relativ neuer Syntheseansatz geht von Aldiminen aus, die ruthenium-katalysiert mit Boronaten gekuppelt werden (Schema 45)[111]. Als formales Oxidationsmittel dient Aceton, das mit dem Borylrest zu einem Borsäureester reagiert. Nachteilig bei dieser Methode sind die Reaktionstemperaturen von 150 °C, die hohe Katalysatorbeladung (5 mol% $Ru_3(CO)_{12}$) und die Beschränkung auf wenige Substrate, insbesondere muß das Imin eine zusätzliche koordinierende Gruppe aufweisen.



Schema 45: Rutheniumkatalysierte Kupplung von Aldiminen mit Boronaten

Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von 9-BBN-Aliphaten mit Iodaromaten unter Insertion eines Isonitrils ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand das einzige Verfahren, bei dem die drei Substituenten eines Ketimins in einer Multikomponentenreaktion verknüpft werden und innerhalb gewisser Grenzen frei wählbar sind (Schema 46)[112].



Schema 46: Palladiumkatalysierte Multikomponentenreaktion zur Synthese von Ketiminen

Durch die Beschränkung auf Iodaromaten und die begrenzte Verfügbarkeit der Isonitrile sowie deren unangenehme Handhabung ist die Praxisrelevanz dieser Reaktion allerdings gering.

2. Aufgabenstellung

Die Aufgabenstellung der vorliegenden Dissertation umfaßt mehrere Teile:

- Es soll ein Elektronisches Versuchsdokumentationssystem entwickelt werden, das die Arbeit im Bereich der Organisch-chemischen Methodenentwicklung unterstützt, Ergebnisse in einer zentralen Datenbank speichert und nach chemischen Strukturen durchsuchbar macht sowie den Austausch wissenschaftlicher Erkenntnisse erleichtert. Es soll möglich werden, Daten aufzufinden, Ergebnisse zu vergleichen und Gedankengänge nachzuvollziehen sowie helfen, unnötige Fehler zu vermeiden. Konzeptionell soll der besonderen Situation an Hochschulen Rechnung getragen werden:
    - Arbeitsgruppen agieren autonom, ohne eine zentrale Verwaltungsinstanz.
    - Innerhalb einer Arbeitsgruppe sollen Informationen möglichst frei ausgetauscht werden, ohne daß viel Zeit für eine komplizierte Rechtevergabe verlorengeht.
    - Mit anderen Arbeitsgruppen soll der Austausch auf das Chemikalienverzeichnis und Experimente zu gemeinsamen Projekten beschränkt bleiben, d.h. vertrauliche Forschungsergebnisse sind strikt abgeschottet.
    - Zum Aufbau des Systems sollen existierende, frei verfügbare Datenbanksysteme genutzt werden, um nicht in Abhängigkeit gegenüber einem Programmanbieter zu kommen und – gerade für die akademische Forschung – keine finanziellen Hindernisse aufzubauen.
    - Die zugrundeliegenden IT-Systeme dürfen heterogen aufgebaut sein, d.h. es gibt keine Vorgaben bezüglich eines Betriebssystems oder einer Hardwareplattform. Die plattformunabhängige Realisierung erlaubt es zudem, auf zukünftige Entwicklungen in diesem Bereich flexibel zu reagieren.
- Das so entstehende System soll genutzt werden, um neue katalytische Transformationen zu entwickeln und zu optimieren. Der Schwerpunkt soll dabei auf palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen und der Erzeugung von Kohlenstoffnucleophilen mittels Decarboxylierung liegen. Geplant ist insbesondere eine Übertragung der Decarboxylierenden Kupplung auf weitere Substrate sowie eine Reduzierung der bisher erforderlichen hohen Reaktionstemperaturen.

Die beiden Schwerpunkte dieses interdisziplinären Projekts erfordern Kenntnisse auf dem Gebiet der Chemie und der Informatik. Durch die Verzahnung der beiden Teile ist sichergestellt, daß die Arbeiten auf dem Gebiet der Informatik praxisorientiert erfolgen. Die chemische Forschung kann unmittelbar von einer gesteigerten Produktivität profitieren, die aus der Entlastung von Routineaufgaben resultiert.

3. Umsetzung des ELN-Systems

Ein wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit ist die Entwicklung eines browserbasierten Elektronischen Laborjournals (ELN) mit integrierter Chemikaliendatenbank. Ohne ein entsprechendes System ist es schwierig, die Ergebnisse mehrerer tausend Einzelexperimente zu überblicken und auszuwerten. Durch die Verknüpfung der Programmkomponenten *Chemikaliendatenbank* und *Elektronisches Laborjournal* ergeben sich Synergieeffekte, so daß die Produktivität der Forschungstätigkeit deutlich ansteigen kann.

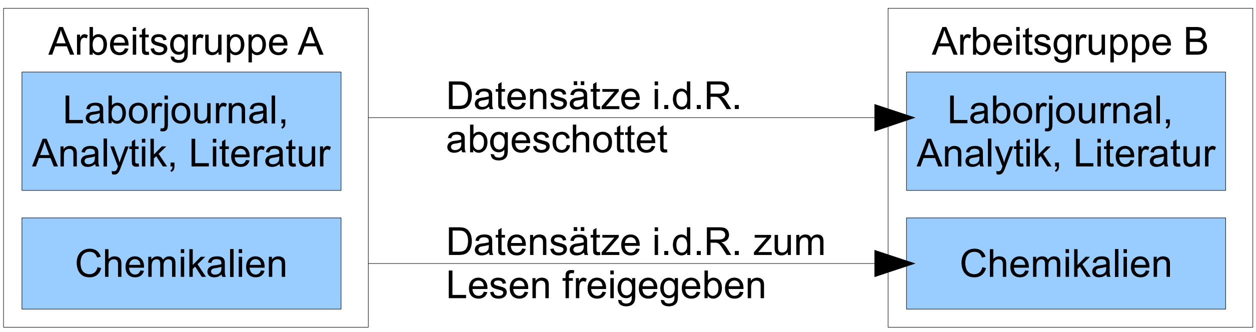
Das Programm ist in der Programmiersprache PHP realisiert und nutzt eine MySQL-Datenbank[113]. Im Browser des einzelnen Nutzers laufen in der Programmiersprache JavaScript geschriebene Funktionen ab.

3.1. Datenmodell

Bei der Entwicklung des Datenmodells werden Objekte der realen Welt und ihre Beziehungen in Datenstrukturen abgebildet. In relationalen Datenbanken werden Daten ausschließlich in Tabellen gespeichert, die Zusammenhänge untereinander werden durch sog. Fremdschlüsselbeziehungen ausgedrückt, d.h. Spalten einer Tabelle verweisen auf den eindeutigen Bezeichner einer anderen Tabelle, deren sog. Primärschlüssel. (Die internen Namen von Tabellen sind in diesem Kapitel kursiv aufgeführt.)

3.1.1. Gesamtkonzept

Der in der Aufgabenstellung beschriebene „dritte Weg“ zwischen persönlichen, lokal gespeicherten elektronischen Laborbüchern und unternehmensweit zentralisierten Forschungsdatenbanken führt zum Konzept autonomer, aber untereinander vernetzter Datenbanken (Schema 47).



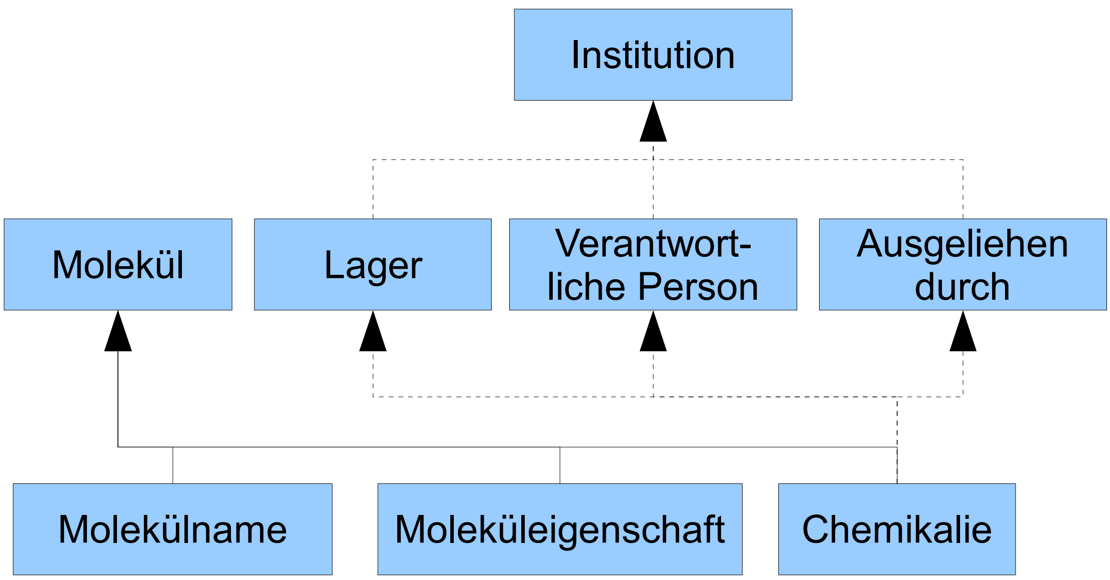
Schema 47: Zugriffsrechte zwischen Datenbanken (nur eine Richtung dargestellt)

Jede der in Schema 47 gezeigten Datenbanken ist in sich abgeschlossen, d.h. es muß zwischen den Arbeitsgruppen kein Abstimmungsprozeß stattfinden. Innerhalb einer Datenbank können Benutzern abgestufte Schreib- und Leserechte zugewiesen werden, komplizierte Rechtemodelle wie in Systemen der Industrie können dagegen vermieden werden. Dadurch sinken die Komplexität und der administrative Aufwand erheblich.

3.1.2. Inventardatenbank

Die zentralen Tabellen der Inventardatenbank (Schema 48) sind die Molekültabelle (*molecule*), Gebinde (*chemical_storage*) und Lager (*storage*). Die Molekültabelle speichert die Molekülstruktur zusammen mit Stoffdaten. Eine separate Namenstabelle (*molecule_names*) trägt dem Umstand Rechnung, daß für eine Verbindung oft zahlreiche Synonyme existieren. Weitere Stoffeigenschaften wie toxikologische Daten können in der Tabelle Moleküleigenschaft (*molecule_property*) gespeichert werden.

Die Chemikaliengebinde verweisen auf einen Eintrag in der Molekültabelle, um inkonsistente und redundante Informationen zu vermeiden. Der Lagerort eines Chemikaliengebindes wird durch einen Verweis auf ein Lager (und zusätzlich ein Textfeld für die Eingabe eines Lagerfachs) beschrieben (Kapitel 3.3.1, S. 74).



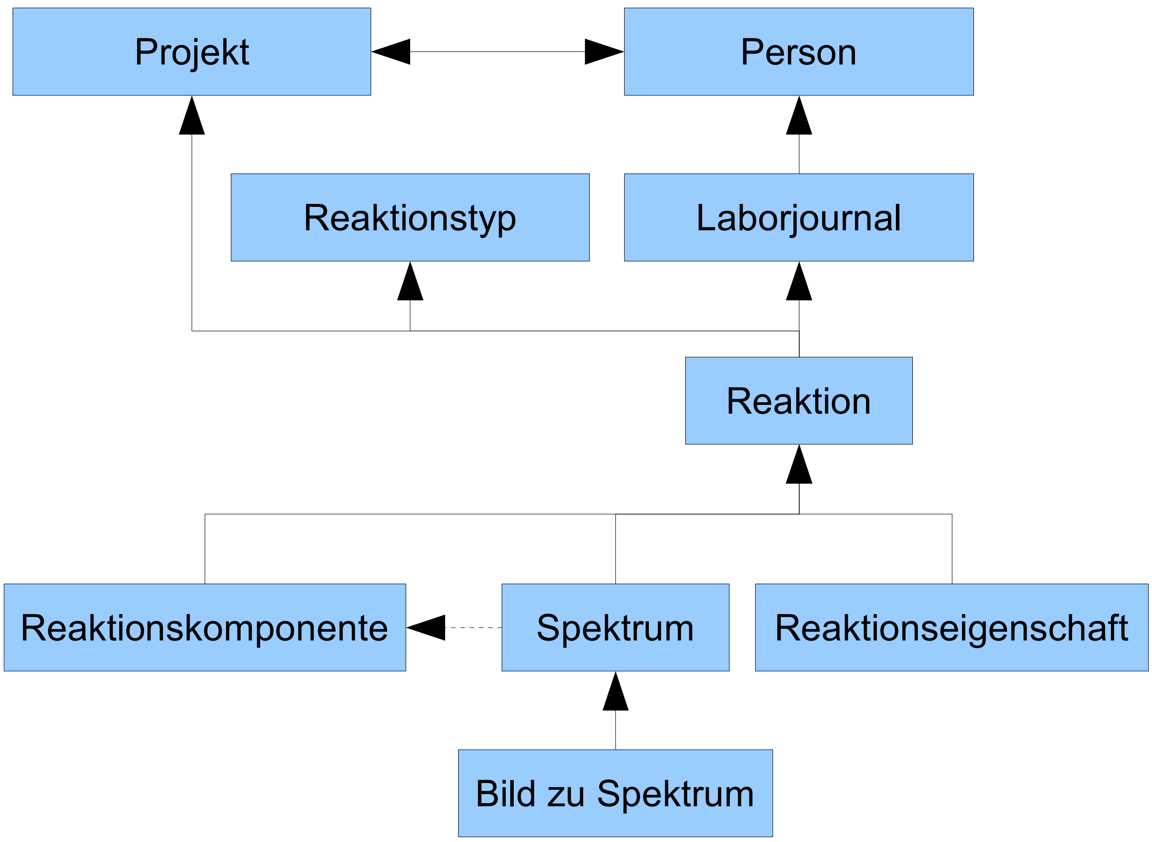
Schema 48: Chemikalien und Inventar

Darüber hinaus kann eine verantwortliche Person (Tabelle *person*) festgelegt werden, ggf. ist das Gebinde an einen Benutzer verliehen (Kapitel 3.3.6, S. 82). Bei mehreren Laborstandorten kann eine Zuweisung zu einer Institution (Tabelle *institution*) sinnvoll sein.

3.1.3. Elektronisches Laborjournal

Eine Reaktion (*reaction*) besteht aus einer beliebigen Anzahl Komponenten (*reaction_chemical*) wie Edukten, Reagenzien oder Produkten (Schema 49). Reaktionsparameter (*reaction_property*) wie Reaktionstemperatur und -dauer können in Form von Name-Wert-Paaren gespeichert werden, so daß eine flexible Anpassung an den Forschungsschwerpunkt einer Arbeitsgruppe möglich ist.

Einträge in der Tabelle spektroskopische Daten (*analytical_data*) verweisen ebenso auf die zugehörige Reaktion, sowie – falls erforderlich – auf die Komponente, die vermessen wurde. Weitere Bilder zu einem Meßdatensatz (*analytical_data_image*) verweisen ihrerseits auf das Spektrum. Auf diesem Weg können z.B. mehrere Bilder von Massenspektren zu einer GC/MS-Messung gespeichert und abgerufen werden (Abbildung 59-60, S. 98).



Schema 49: Einordnung von Reaktionen und Analytikdaten

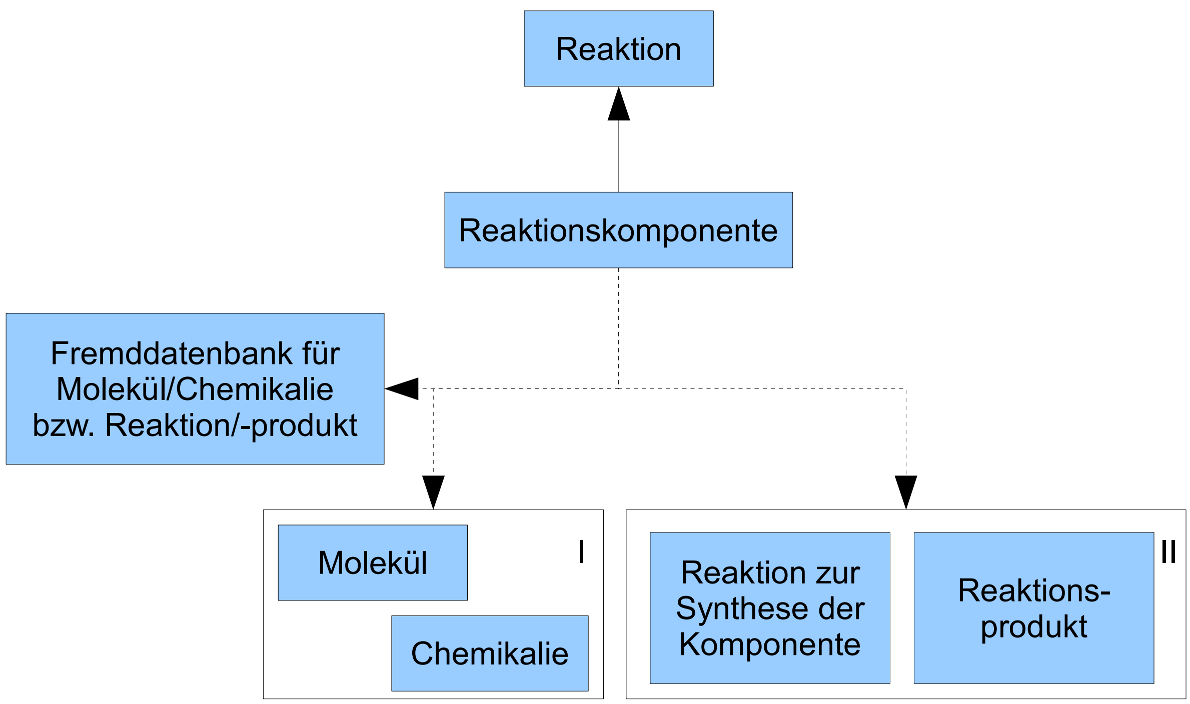
Reaktionen verweisen ggf. auf ein Projekt (*project*), was die Suche in der Datenbank erleichtert und auch für die Zugriffskontrolle genutzt wird (Kapitel 3.4.8, S. 113). Eine Person (*person*) kann beliebig vielen Projekten zugeordnet sein, ebenso können einem Projekt beliebig viele Personen zugewiesen sein, d.h. es liegt eine m:n-Zuordung vor, die

über die Tabelle *project_person* abgebildet wird. Aus technischen Gründen verweisen Komponente, Spektrum, Bild zu Spektrum und Reaktionseigenschaft zusätzlich auf das Projekt, um die Zugriffskontrolle für Benutzer anderer Datenbanken sicherzustellen.

Eine Reaktion ist genau einem Laborjournal (*lab_journal*) zugeordnet, das wiederum genau einer Person zugewiesen ist. Zusammen mit der fortlaufenden Numerierung (Feld *nr_in_lab_journal*) ergibt sich damit eine Organisation, die klassischen Papier-Laborjournalen nachempfunden ist.

Die Herkunft einer Reaktionskomponente (Schema 50, vgl. auch Kapitel 3.4.1, S. 85) ist für den Erfolg einer Reaktion mitunter von entscheidender Bedeutung. Diese stammt in der Regel entweder aus dem Inventar (I) oder direkt aus einer anderen Reaktion (II) – deshalb wird die Herkunft durch einen Verweis auf die jeweilige Tabelle und zusätzlich einen kurzen, automatisch erzeugten Beschreibungstext aufgezeichnet.

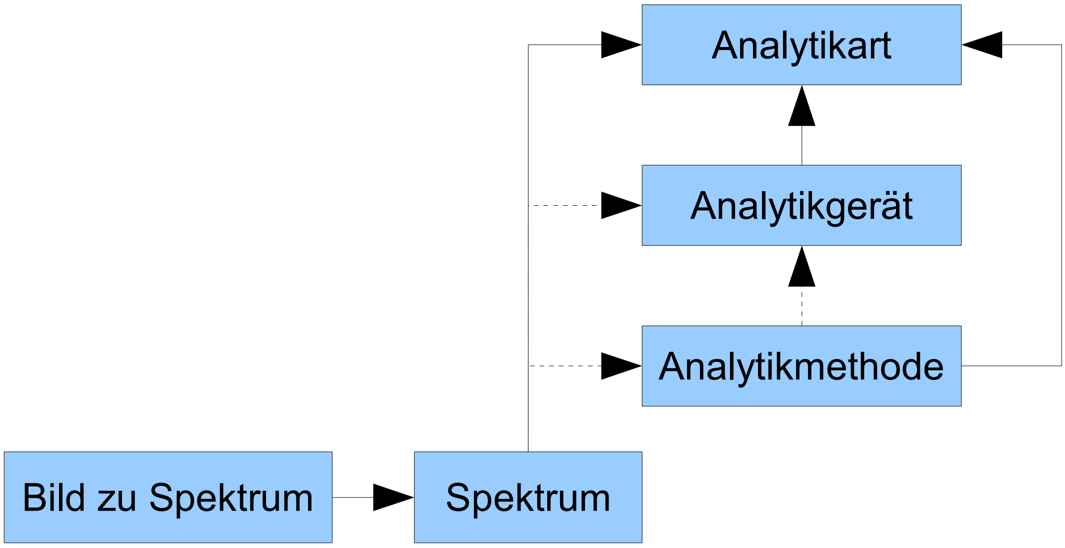
Ein zusätzlicher Verweis auf die Tabelle Fremddatenbanken (*other_db*) erlaubt es, Edukte aus den gemeinsam genutzten Inventarbeständen anderer Arbeitsgruppen zu kennzeichnen.



Schema 50: Komponenten einer Reaktion

Jedes Spektrum (Schema 51) verweist auf Analytikart (*analytics_type*), -gerät (*analytics_device*) und -methode (*analytics_method*), wobei nur ersteres obligatorisch ist (vgl. Kapitel 9.1, S. 235). Die Analytikmethode verweist wiederum auf Analytikart und

-gerät, letzteres optional. So ist die Angabe von Analytikgerät und -methode für Spektren nicht zwingend, weil keine Kette von Verweisen benötigt wird.

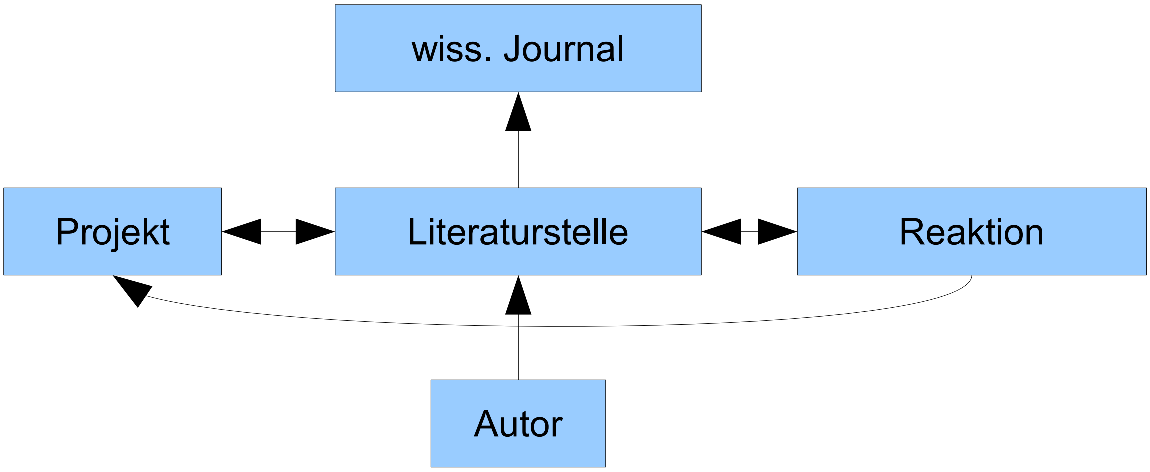


Schema 51: Analytikdaten

Es ist entscheidend, die Bedingungen, unter denen ein Spektrum entstanden ist, auch nachträglich zweifelsfrei feststellen zu können. Deshalb werden die wesentlichen Informationen zu Analytikart, -gerät und -methode zum Zeitpunkt des Meßdatentransfers in diesem Datensatz mit gespeichert, d.h. nachträgliche Änderungen z.B. an der Methode wirken sich auf früher gemessene Spektren nicht mehr aus.

3.1.4. Literaturdatenbank

Literaturstellen (*literature*) können in beliebigiger Zahl sowohl Projekten (über die Hilfstabelle *project_literature*) als auch einzelnen Reaktionen (über die Hilfstabelle *reaction_literature*) zugeordnet werden (Kapitel 3.4.9, S. 115).



Schema 52: Literatur

Die Reaktionen zugewiesenen Literaturstellen werden für das Projekt zusätzlich angezeigt, um dem Benutzer schnell umfassende Informationen bereitzustellen.

Die Autorenliste wird automatisch zerlegt und Autoren in Vor- und Nachnamen aufgelöst, um Zitate in verschiedenen Zitierformaten ausgeben zu können. Auf die Zeitschrift wird verwiesen, um Redundanz zu vermeiden und Fehler bei Bedarf einfacher korrigieren zu können.

3.2. Systemdesign

Die Arbeit mit dem Elektronischen Laborjournal beginnt mit der Abfrage der Zugangsdaten, um mißbräuchliche Zugriffe zu verhindern (Kapitel 3.2.1, S. 58). Bei aktiver Sitzung findet die Interaktion mit dem Anwender im wesentlichen in drei Bereichen statt:

- der Nutzer gibt Suchanfragen in entsprechende Formulare ein (Kapitel 3.2.4, S. 62),
- das System erzeugt Ergebnislisten (Kapitel 3.2.5, S. 64), die der Nutzer weiter filtern und anpassen kann und
- der Anwender kann Ergebnislisten in der Detailansicht (Kapitel 3.2.6, S. 67) durchblättern und – mit den notwendigen Berechtigungen – die gespeicherten Daten verändern. Die gleichen Formulare werden genutzt, um neue Datensätze anzulegen.

3.2.1. Anmelden an der Datenbank

Ein Elektronisches Laborjournal muß ein nach außen abgesichertes System sein, um die Vertraulichkeit und Integrität der Daten zu gewährleisten. Daher dürfen nur Benutzer

darauf zugreifen, die sich mit einem Kennwort legitimiert haben (Abbildung 1). Die PHP-Anwendung nutzt die eingegebenen Daten, um auf die MySQL-Datenbank zuzugreifen. Gelingt dies nicht, so sind die Zugangsdaten ungültig.

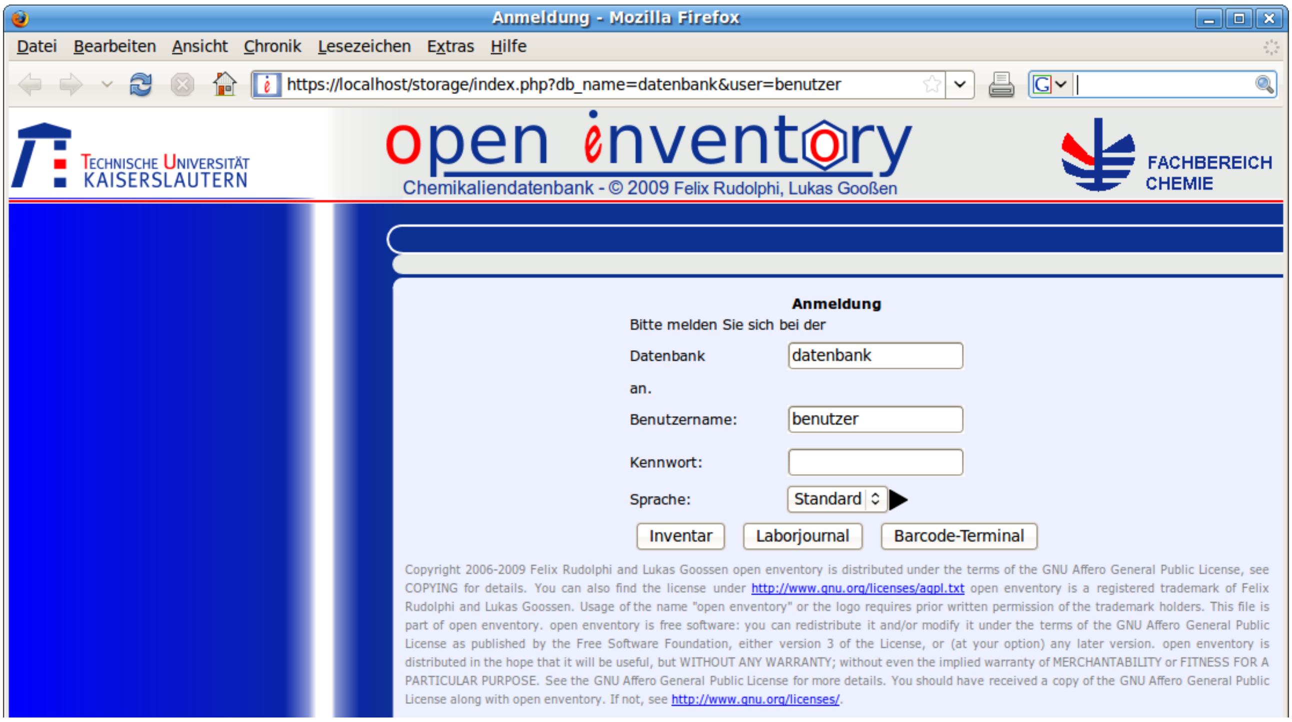


Abbildung 1: Einloggen in die Datenbank

Während einer laufenden Sitzung weist sich der Internetbrowser gegenüber dem Server durch einen sog. Cookie mit der Sitzungskennung aus. Der Server kann über die Sitzungskennung auf die anfangs durch den Benutzer eingegebenen Zugangsdaten und damit die Datenbank zugreifen. Bei Schreiboperationen muß zusätzlich noch ein Prüfparameter mittels HTTP-Request übergeben werden, um Cross-Site-Request-Forgery-Angriffe zu verhindern[114]. Durch die Verwendung von SQL-Benutzern mit individuell beschränkten Rechten werden Rechteausweitungen legitimierter Benutzer deutlich erschwert.

Zum Anlegen einer neuen Datenbank muß mit dem Benutzer *root* eine Anmeldung mit dem Namen der neuen Datenbank durchgeführt werden.

3.2.2. Benutzerverwaltung

Für jeden Mitarbeiter im Labor sollte ein eigenes Benutzerkonto angelegt werden, mit dem dieser auf das Elektronische Laborjournal und die Inventardatenbank zugreift. Dazu ruft ein Administrator die Funktion *Einstellungen* > *Benutzer* > [+] auf.

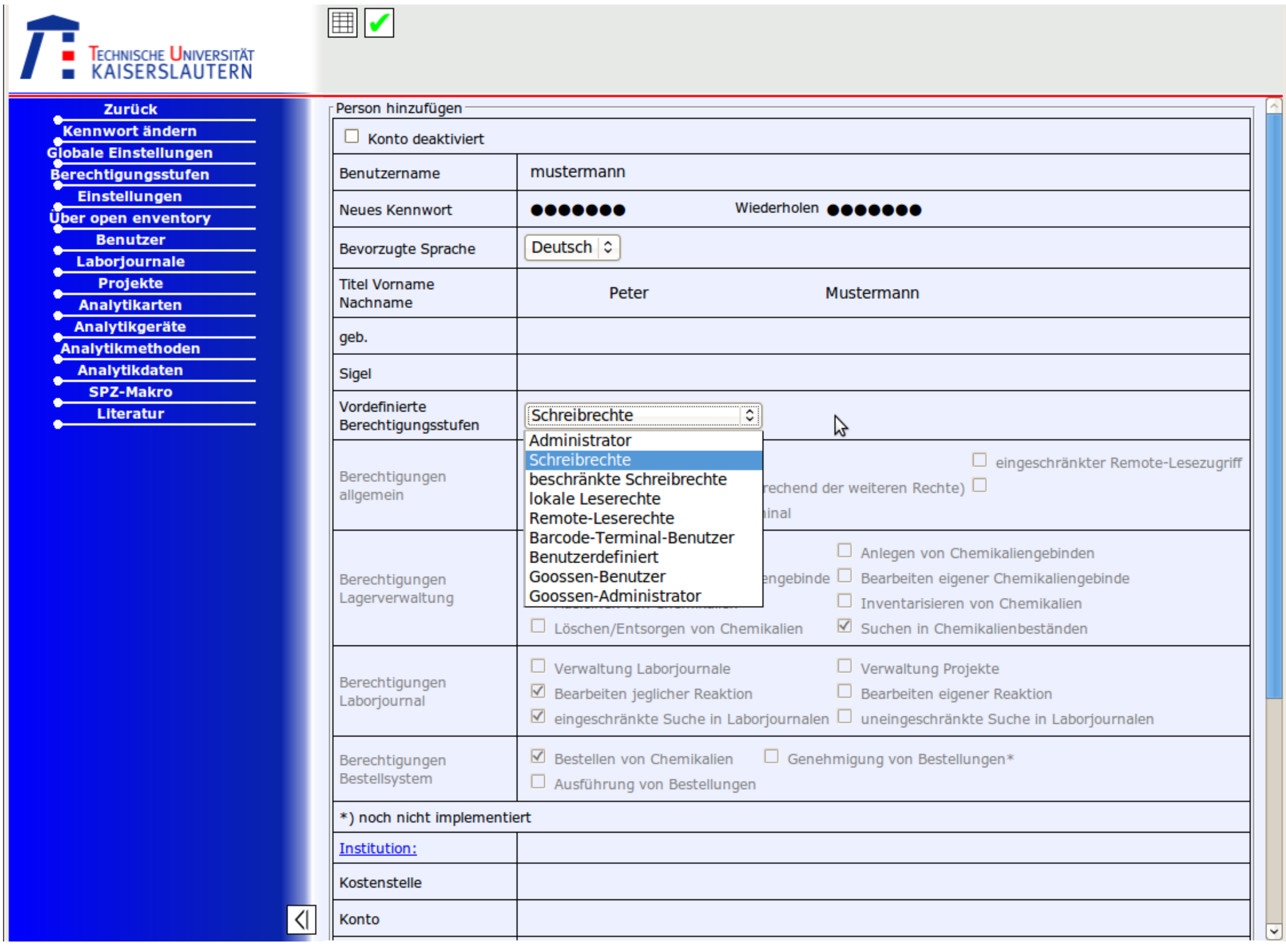


Abbildung 2: Hinzufügen eines neuen Benutzers

In das Formular werden die persönlichen Daten eingetragen, die Rechte des Benutzers festgelegt sowie die bevorzugte Sprache (Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch) und ein Kennwort gewählt. Das Kennwort muß aus Sicherheitsgründen mindestens folgenden Kriterien genügen:

- Länge mindestens 7 Zeichen,
- mindestens ein Buchstabe sowie mindestens eine Zahl und
- der Benutzername darf nicht enthalten sein.

Gerade bei größeren Arbeitsgruppen kann es sinnvoll sein, zuvor über *Einstellungen > Berechtigungsstufen* Kombinationen einzelner Berechtigungen, z.B. zur Verwaltung von Chemikalienbeständen oder Projekten, vorzudefinieren, die dann beim Anlegen eines neuen Benutzers zur Verfügung stehen.

Beim Anlegen eines Benutzers ist es ferner möglich, diesen direkt Projekten zuzuordnen und ein erstes Laborjournal anzulegen.

3.2.3. Zugriff auf weitere Datenbanken

Gerade im universitären Umfeld existieren oft mehrere autonome Arbeitsgruppen, die ihre Chemikalienbestände unabhängig verwalten und auch unabhängig forschen (vgl. Kapitel 3.1.1, S. 53). Dennoch kann es große Vorteile bringen, gegenseitigen Lesezugriff auf zumindest eine Auswahl der verfügbaren Chemikalien zu geben, um unnötige Anschaffungen zu vermeiden und andererseits einen Beitrag zur Verringerung der Sonderabfälle zu leisten.

Deshalb erlaubt die Inventardatenbank, Remotebenutzer für andere Datenbanken anzulegen (vgl. Kapitel 3.2.2, S. 59), die so lesend auf einen regulär freigegebenen Chemikalienbestand und auch auf explizit freigegebene Laborjournaleinträge (vgl. Kapitel 3.2.3, S. 61) zugreifen können.

In der Datenbank, von der die Lesezugriffe ausgehen sollen, müssen die für den Remotebenutzer gewählten Zugangsdaten dann unter *Einstellungen* > *Fremddatenbanken* wieder eingegeben werden (Abbildung 3).

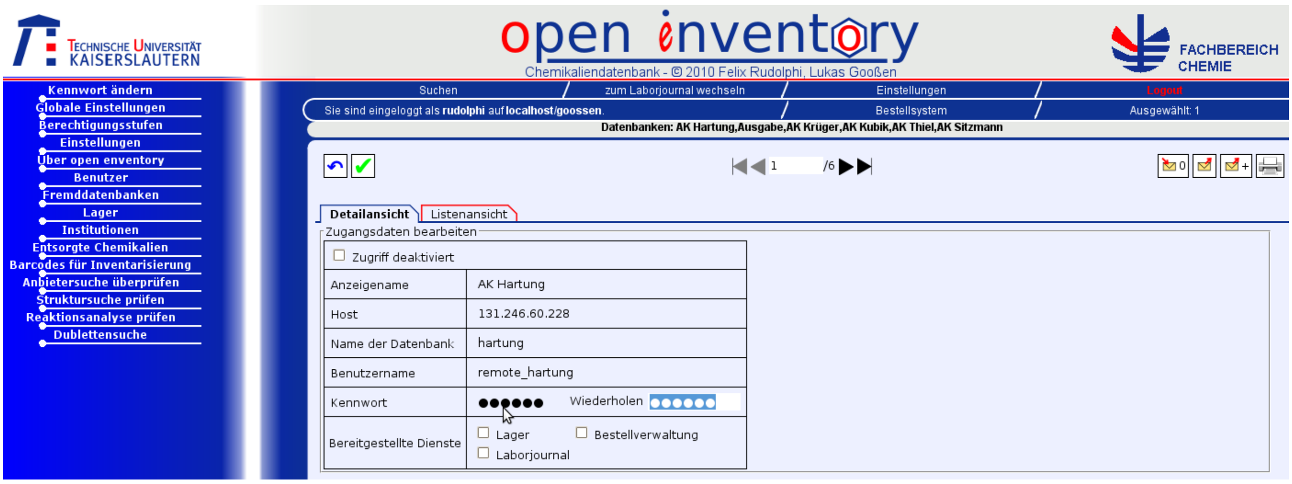


Abbildung 3: Eintragen der Zugangsdaten

Bei Nutzung mehrerer Server muß in der Konfiguration des MySQL-Servers der Zugriff über das Netzwerk (d.h. nicht nur von der lokalen PHP-Installation aus) freigegeben sein.

Zur einfachen Verknüpfung kann der Benutzer root ausgewählten Datenbanken auf ein und demselben Server über *Einstellungen* > *Datenbanken verwalten* durch Setzen von Checkboxen gegenseitigen Lesezugriff gewähren (Abbildung 4).

Abbildung 4: Einfaches Verknüpfen mehrerer Datenbanken

3.2.4. Suchanfragen

Für die Teilbereiche Chemikaliendatenbank, Elektronisches Laborjournal und Literaturverwaltung existieren speziell an die jeweiligen Erfordernisse angepaßte Suchformulare (Abbildung 5). Eine Suchanfrage besteht aus einer oder mehreren Bedingungen, die durch Bool'sche Operatoren verknüpft werden können. Eine Bedingung besitzt eine eindeutige Nummer und wird durch ein Kriterium (z.B. molare Masse), eine Vergleichsoperation (z.B. größer als) und einen Zielwert (z.B. 400) definiert.

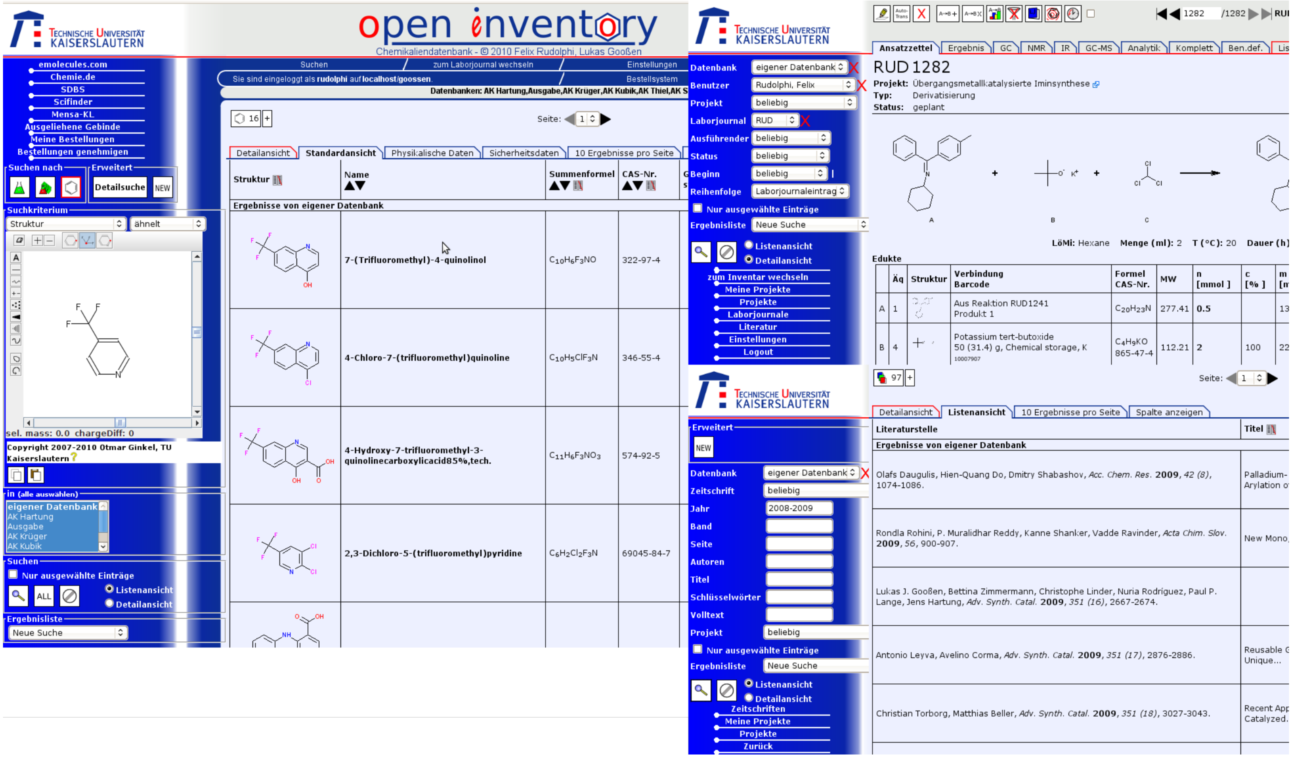


Abbildung 5: An den jeweiligen Einsatzzweck speziell angepaßte Suchmasken

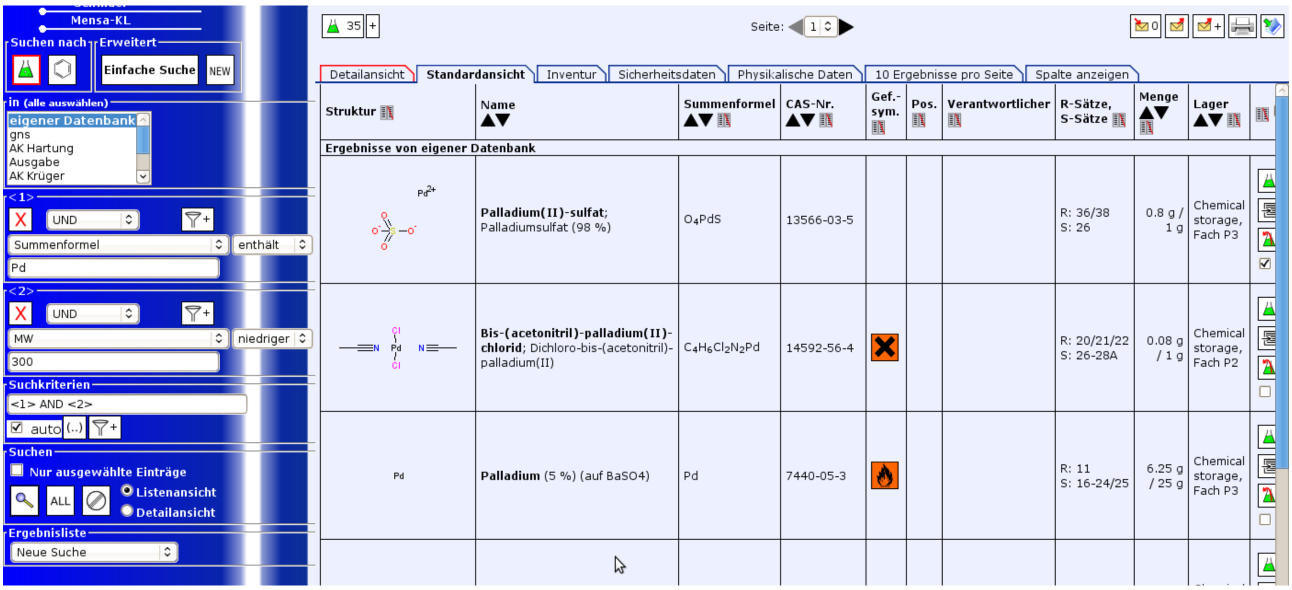


Abbildung 6: Suchanfrage als Kombination mehrerer Suchkriterien

In der Suchanfrage wird auf die Bedingungen über diese eindeutige Nummer bezuggenommen (Abbildung 6). Die Suchanfrage und die einzelnen Bedingungen werden durch den Browser als HTTP-Parameter (Methode GET oder POST) an den Server übergeben[114a], gemeinsam mit weiteren Parametern wie der Auswahl der Datenbanken, der gewünschten Sortierreihenfolge, Listenoperationen oder der Beschränkung auf durch den Benutzer ausgewählte Datensätze.

Abbildung 7: Listenoperationen, Beschränkung auf durch den Benutzer ausgewählte Datensätze

Die Plausibilität einer Suchanfrage wird auf dem Server geprüft, unvollständige oder ungültige Bedingungen werden aus der Suchanfrage entfernt.

Der Server beantwortet Suchanfragen mit Ergebnislisten, die für spätere Zugriff unter einer eindeutigen Nummer auf dem Server zwischengespeichert werden. Werden Datensätze nach der Erzeugung der Ergebnisliste erstellt oder geändert, so wird bei erneuten Zugriffen auf die Ergebnisliste geprüft, ob diese geänderten Datensätze den Suchkriterien entsprechen. Abhängig vom Ergebnis dieser Prüfung werden die Datensätze aus der Ergebnisliste entfernt oder an diese angehängt.

3.2.5. Listenansicht

Die Listenansicht dient dem schnellen Überblick über mehrere Suchergebnisse und dem Vergleich der gefundenen Datensätze. Der Nutzer kann zusätzliche Spalten einblenden (Abbildung 8) oder bereits angezeigte Datenspalten ausblenden (Abbildung 9), um die wesentlichen Informationen übersichtlich darzustellen.

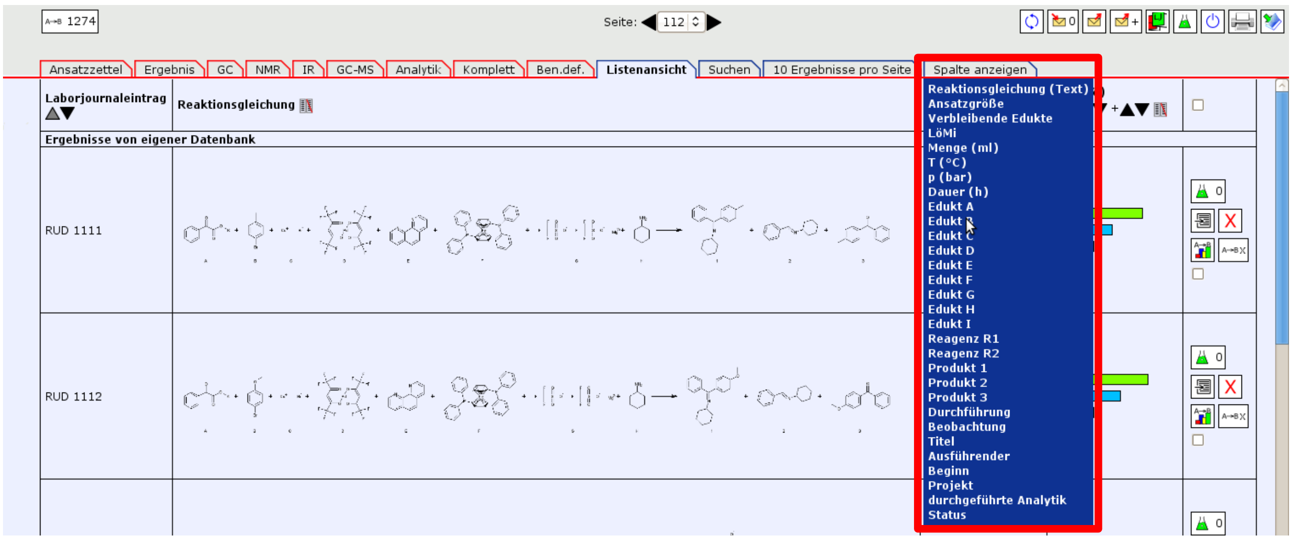


Abbildung 8: Einblenden zusätzlicher Spalten

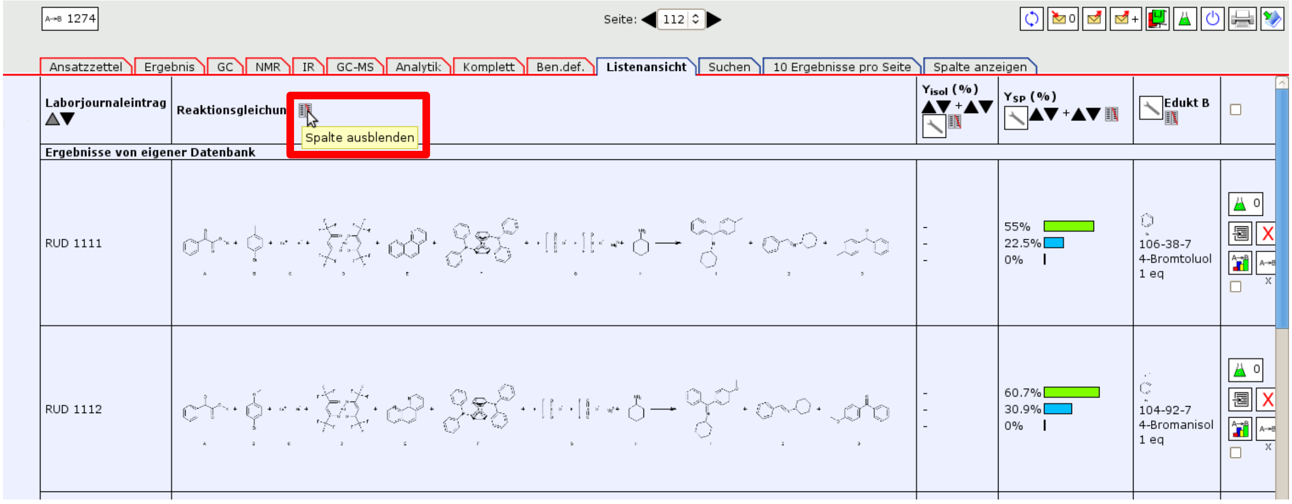


Abbildung 9: Spalten ausblenden

Bei manchen Spalten sind weitere Optionen verfügbar.

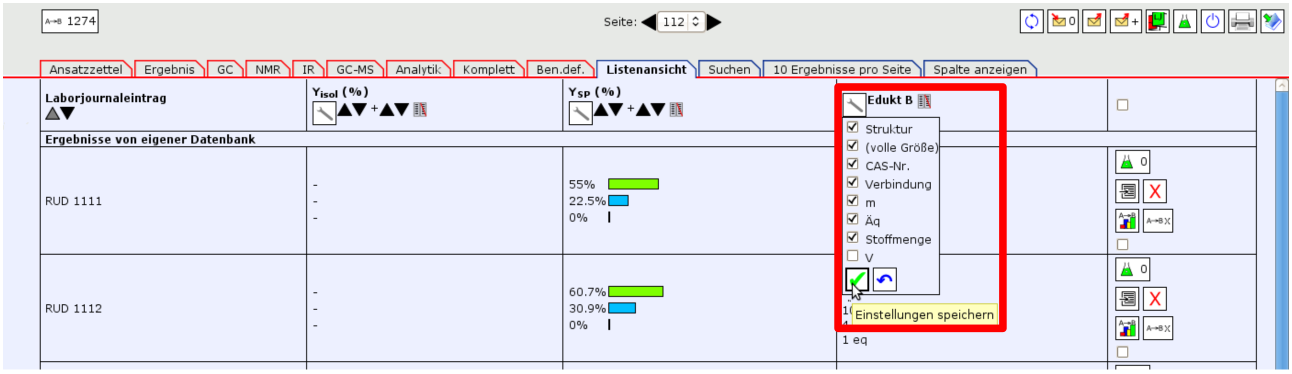


Abbildung 10: Feineinstellungen

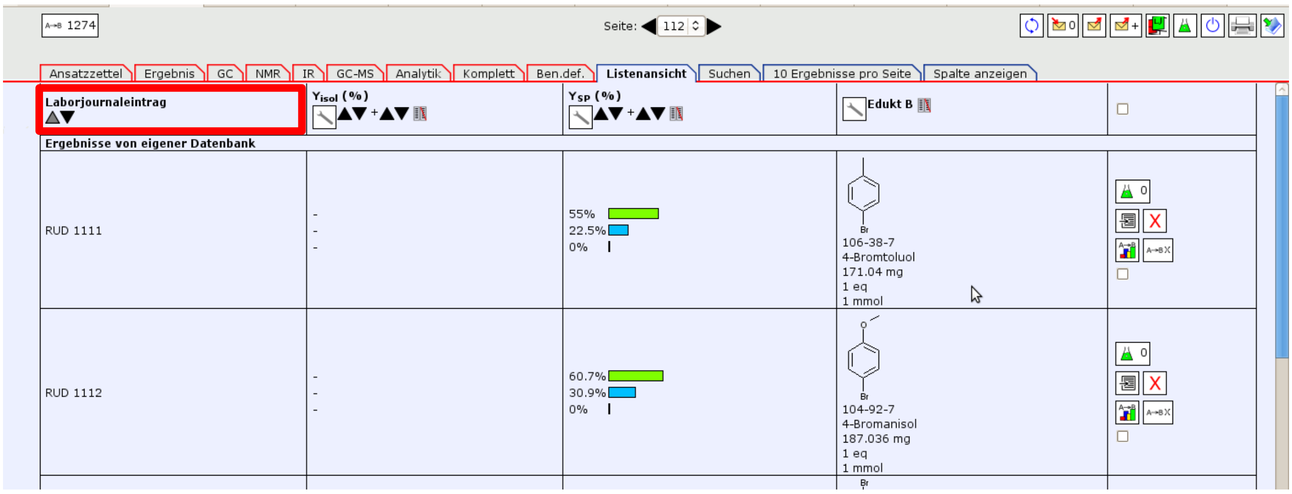


Abbildung 11: Fertig angepaßte Listenansicht, Sortierung aufsteigend nach Laborjournaleintrag

Eine Bearbeitung der Daten ist nur in Ausnahmefällen (z.B. im Inventarmodus, siehe Kapitel 3.3.7, S. 83) möglich, dazu dient vielmehr die Detailansicht (Kapitel 3.2.6, S. 67). In der äußersten rechten Spalte finden sich Schaltflächen zum Wechseln in die Detailansicht,

zum Löschen eines Datensatzes und zum Zugriff auf verknüpfte Daten (z.B. alle Projekte, denen ein Benutzer zugeordnet ist).

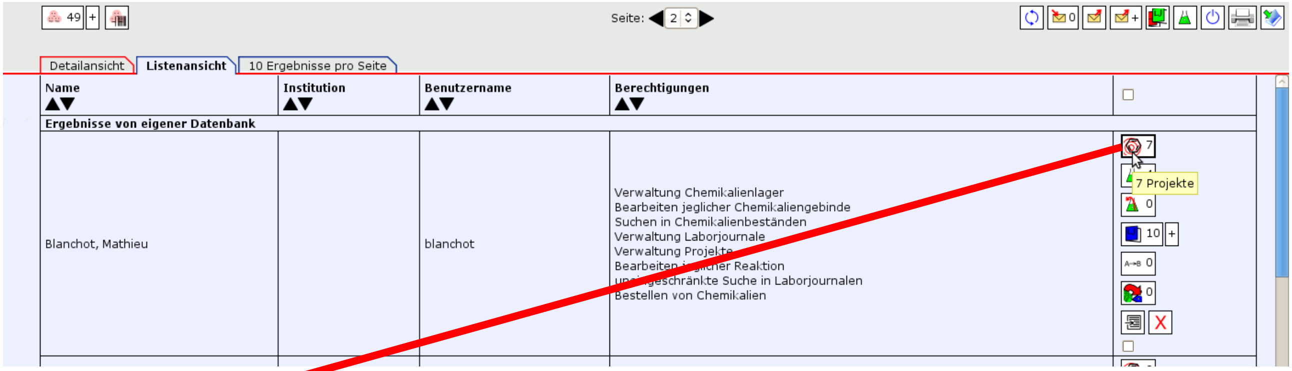


Abbildung 12: Verknüpfungen zwischen Tabellen

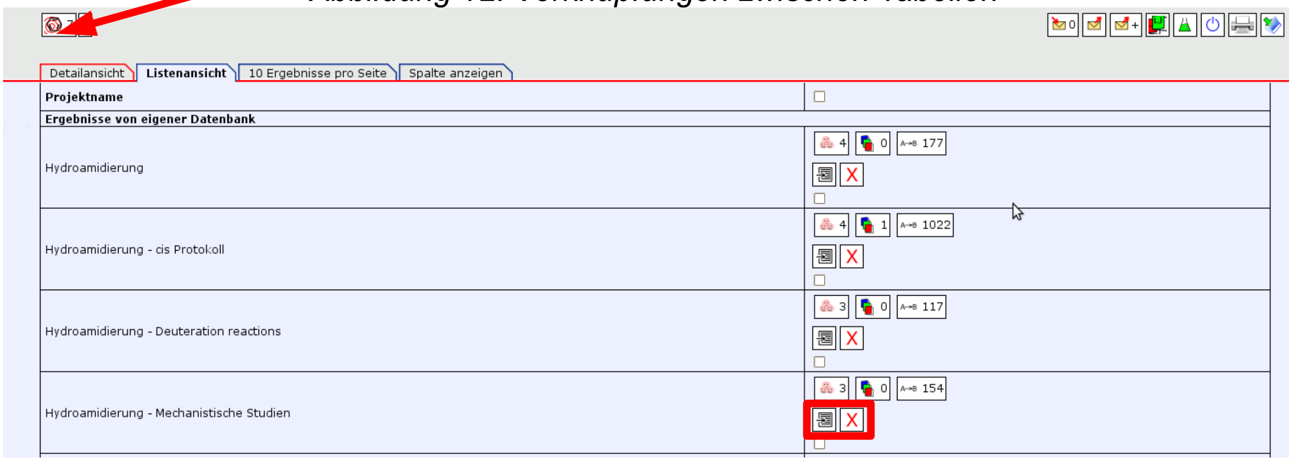


Abbildung 13: Schaltflächen zur Detailansicht bzw. zum Löschen

Listen können in verschiedenen Formaten zur weiteren Nutzung exportiert werden, derzeit im Microsoft Excel-Dateiformat, als SDFile oder als kommagetrennte Textdatei (Abbildung 14)[115]. Weitere Daten wie Grafiken, Strukturen als MOLfiles oder Rohdaten von Spektren können zusammen mit der Listendatei in ein ZIP-Archiv verpackt werden.

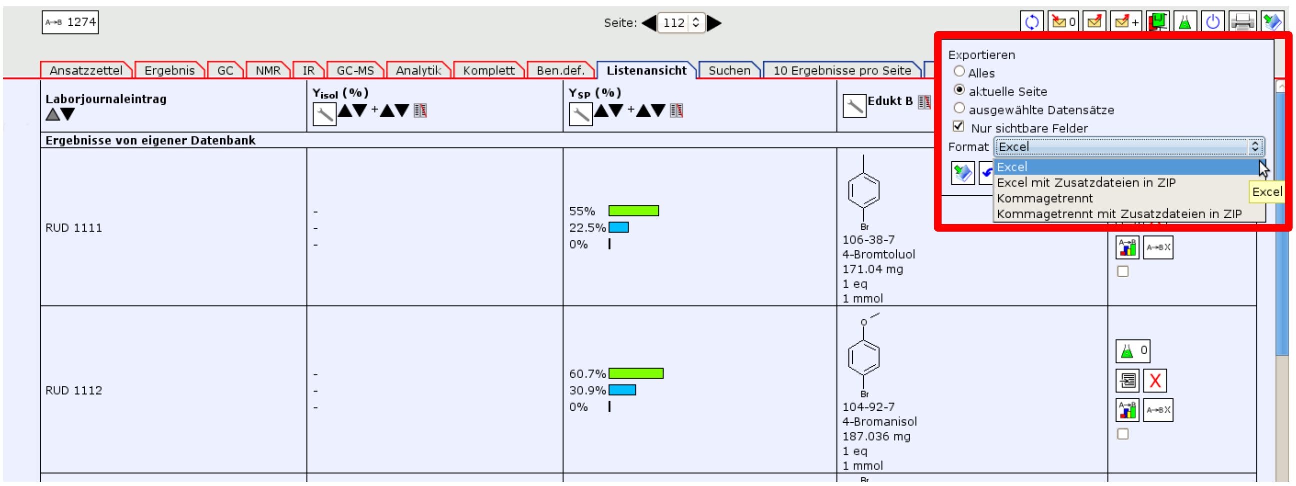
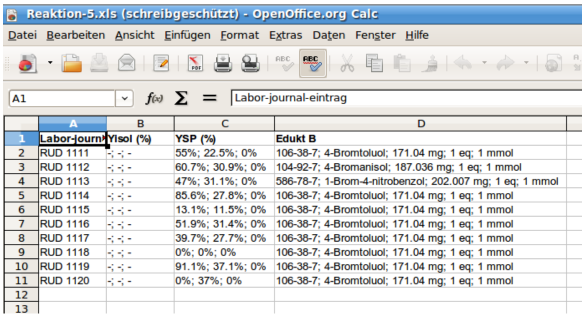


Abbildung 14: Optionen für den Datenexport



Reaktion-5.xls (schreibgeschützt) - OpenOffice.org Calc

	A	B	C	D
1	Labor-journ	Yisol (%)	YSP (%)	Edukt B
2	RUD 1111	-; -; -	55%; 22.5%; 0%	106-38-7; 4-Bromtoluol; 171.04 mg; 1 eq; 1 mmol
3	RUD 1112	-; -; -	60.7%; 30.9%; 0%	104-92-7; 4-Bromanisol; 187.036 mg; 1 eq; 1 mmol
4	RUD 1113	-; -; -	47%; 31.1%; 0%	586-78-7; 1-Brom-4-nitrobenzol; 202.007 mg; 1 eq; 1 mmol
5	RUD 1114	-; -; -	85.6%; 27.8%; 0%	106-38-7; 4-Bromtoluol; 171.04 mg; 1 eq; 1 mmol
6	RUD 1115	-; -; -	13.1%; 11.5%; 0%	106-38-7; 4-Bromtoluol; 171.04 mg; 1 eq; 1 mmol
7	RUD 1116	-; -; -	51.9%; 31.4%; 0%	106-38-7; 4-Bromtoluol; 171.04 mg; 1 eq; 1 mmol
8	RUD 1117	-; -; -	39.7%; 27.7%; 0%	106-38-7; 4-Bromtoluol; 171.04 mg; 1 eq; 1 mmol
9	RUD 1118	-; -; -	0%; 0%; 0%	106-38-7; 4-Bromtoluol; 171.04 mg; 1 eq; 1 mmol
10	RUD 1119	-; -; -	91.1%; 37.1%; 0%	106-38-7; 4-Bromtoluol; 171.04 mg; 1 eq; 1 mmol
11	RUD 1120	-; -; -	0%; 37%; 0%	106-38-7; 4-Bromtoluol; 171.04 mg; 1 eq; 1 mmol
12				
13				

Abbildung 15: Exportiertes Tabellendokument

Die gezeigte Bedienlogik findet sich durchgängig im Programm wieder, daher wird bei der Beschreibung der Programmfunktionalität auf diese allgemeinen Funktionen nicht erneut eingegangen.

3.2.6. Detailansicht

Die Detailansicht baut auf einem Formularsystem auf. Die Formulare werden aus HTML-Code und Steuerelementen aufgebaut. Normalerweise sind diese Steuerelemente zur Bearbeitung gesperrt und zeigen die Werte des aktuellen Datensatzes an. Über die Pfeilsymbole, die Eingabe der jeweiligen Nummer in der Ergebnisliste oder durch Tastaturbedienung ([Pos1], [Bild auf], [Bild ab], [Ende]) kann der Datensatz gewechselt werden (Abbildung 16). Registerkarten erlauben, zwischen verschiedenen Ansichten eines Datensatzes zu wechseln.

Abbildung 16: Navigation in der Detailansicht

Durch das Stift-Symbol, einen Doppelklick auf das Formular oder Drücken der [F2]-Taste kann ein Datensatz zur Bearbeitung geöffnet werden. Dann wird zunächst in der Datenbank eine Sperre gesetzt, um die parallele Bearbeitung und daraus resultierende Inkonsistenzen zu vermeiden. Der Datensatz wird neu aus der Datenbank abgerufen, weil dieser womöglich zwischenzeitlich anderweitig bearbeitet wurde. Dann werden die Steuerelemente in den Bearbeitungsmodus umgeschaltet, so daß die Werte bearbeitet werden können.

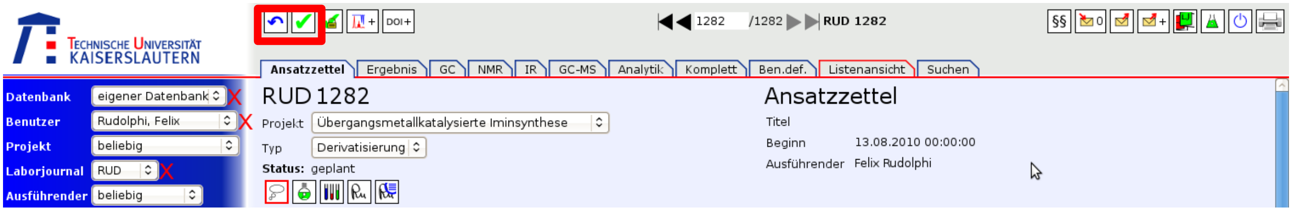


Abbildung 17: Zur Bearbeitung geöffneter Datensatz

Durch Anklicken der Schaltflächen *Änderungen speichern* (grüner Haken) oder *Änderungen verwerfen* (blauer Pfeil nach links) wird der Bearbeitungsmodus beendet. Beim Wechseln zu einem anderen Datensatz werden die Änderungen gespeichert, beim (unbeabsichtigten) Verlassen der Seite erfolgt eine Rückfrage (Abbildung 18).

Abbildung 18: Vermeidung unerwünschter Datenverluste

Zum Aufbau der Formulare sind folgende Steuerelemente verfügbar:

Eingabefeld

In das Eingabefeld können Texte, Zahlenwerte oder Datumsangaben eingegeben werden (Abbildung 19). Bei Zahlenwerten kann der angezeigte Wert automatisch auf eine im Formular vorgegebene Stellenzahl gerundet werden. Bei der Eingabe mathematischer Formeln kann automatisch eine Auswertung erfolgen (Abbildung 20).

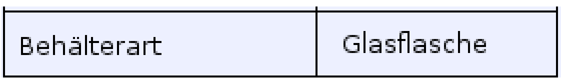


Abbildung 19: Textfeld zur Eingabe einfacher Texte

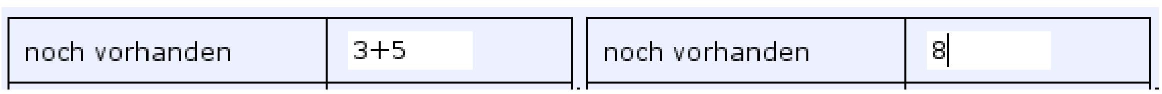


Abbildung 20: Eingabefeld für Zahlenwerte, auch als Formel

Für die Eingabe von formatiertem Text (inkl. Tabellen) kann ein Textbereich verwendet werden, der technisch auf dem Wyzz-Projekt aufbaut (Abbildung 21)[116].

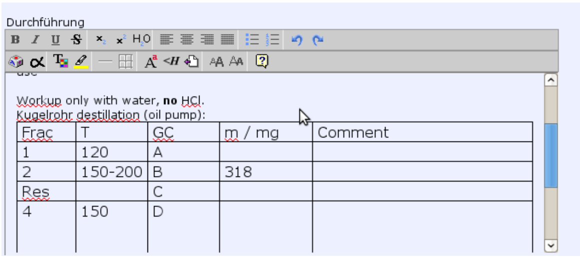


Abbildung 21: Eingabe formatierter Texte

Struktureingabefeld

Das Struktureingabefeld dient der Anzeige und Eingabe chemischer Strukturformeln. Beim Anklicken der Struktur wird ein neues Fenster mit einem javabasierten Struktureditor geöffnet (Abbildung 22). Zur Eingabe kann der Anwender unter *Einstellungen > Einstellungen* zwischen folgenden Editoren wählen:

- JME[117] (proprietär, auch für Reaktionen),
- ACD[118] (proprietär),
- Marvin Sketch[119] (proprietär, auch für Reaktionen),
- ChemWriter[120] (proprietär),
- IMES[121] (GPL, auch für Reaktionen),
- ChemDraw[122] (Plugin, proprietär, auch für Reaktionen),
- SketchEl[123] (GPL) und
- JChemPaint[124] (GPL)

Durch eine Abstraktion der Funktionen für das Einlesen und Ausgeben von MOLfiles (Kapitel 9.6.2, S. 258) ist es leicht möglich, weitere Editoren einzubinden.

Aus den MOLfiles werden mit Hilfe der GD-Bibliothek[125] in PHP Grafikdateien generiert. Bei der Anzeige sind diese entweder bereits in der Datenbank gespeichert, oder sie werden unmittelbar vor der Anzeige auf dem Server erzeugt, indem die Struktur als MOLfile aus dem Struktureditor ausgelesen und in einen temporären Speicherbereich auf dem Server übertragen wird.

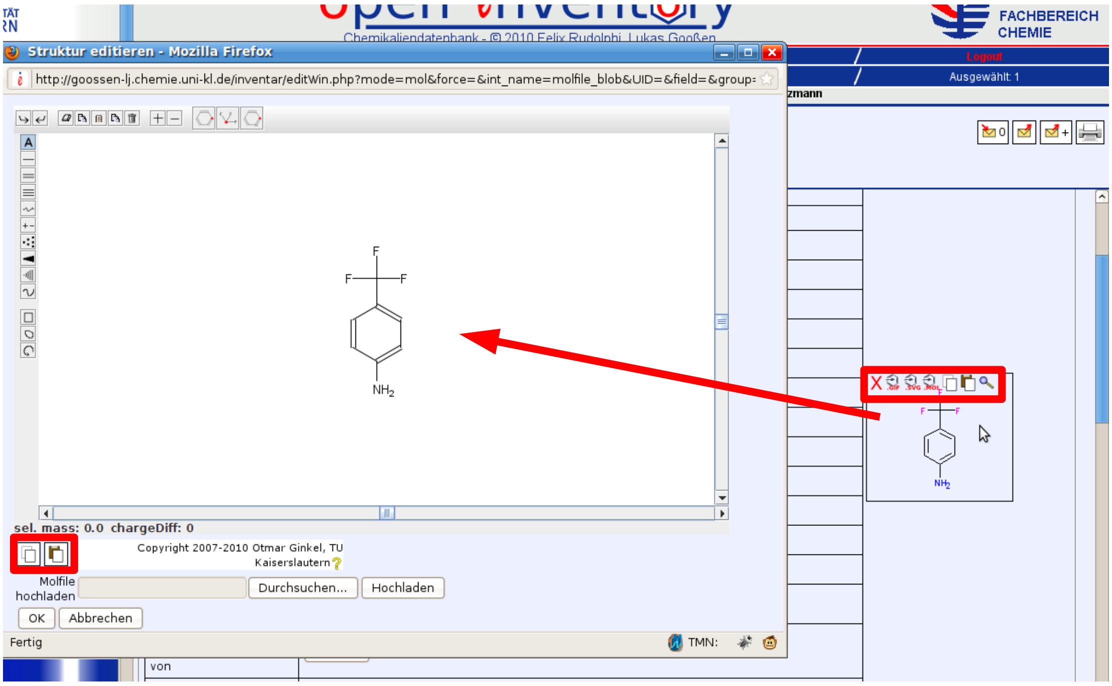


Abbildung 22: Steuerelement zur Anzeige und Bearbeitung von Strukturformeln

Zusatzfunktionen (Hervorhebungen in Abbildung 22) erlauben es, die Struktur als Grafik oder MOLfile lokal zu speichern bzw. Strukturformeln in eine Zwischenablage auf dem Server zu kopieren, so daß diese an anderer Stelle in *open enventory* wieder eingefügt werden können, z.B. bei der Formulierung einer Suchanfrage.

Auswahlliste

Die Auswahlliste erlaubt dem Anwender, zwischen mehreren Alternativen eine Auswahl zu treffen. Die Alternativen können feststehend (statisch) sein oder sich aus dem Inhalt von Datenbanktabellen ergeben (dynamisch, Abbildung 23).

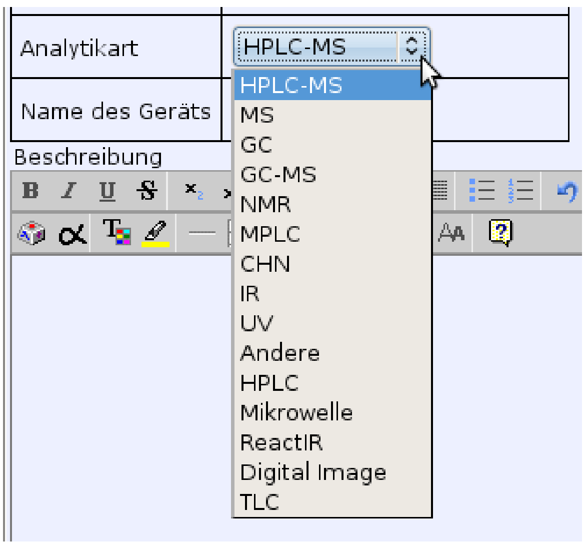


Abbildung 23: Liste der Analytikarten in der Datenbank

Bei dynamischen Auswahllisten kann die Aktualisierung erneut angestoßen werden, wenn das Formular bereits angezeigt wird, ohne daß dieses erneut geladen werden muß (asynchron, Abbildung 24). Dies kann z.B. hilfreich sein, wenn der Nutzer eine Filterung vornimmt.

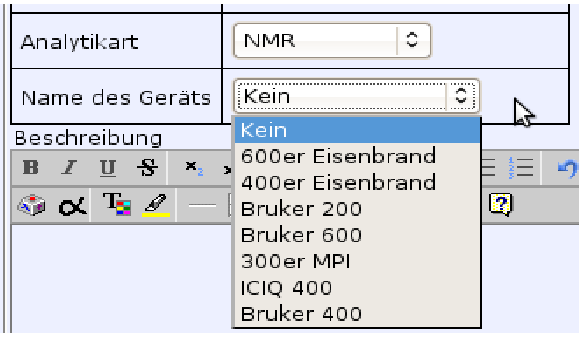


Abbildung 24: Liste aller Geräte zur gewählten Analytikart

Referenzsteuerelement

Das Referenzsteuerelement ähnelt der Auswahlliste für Datensätze, die in der Datenbank gespeichert sind. Es kommt in Fällen zum Einsatz, wo die Zahl der auswählbaren Datensätze in der Datenbank so groß ist, daß

a) eine häufig wiederholte Abfrage zu Leistungseinbußen der Datenbank oder

b) immensem Datentransfervolumen über das Netzwerk führen würde.

Darüber hinaus bietet das Steuerelement Suchfunktionen und kann dem Benutzer mehr Daten zu den Suchergebnissen zur Verfügung stellen (Abbildung 25).

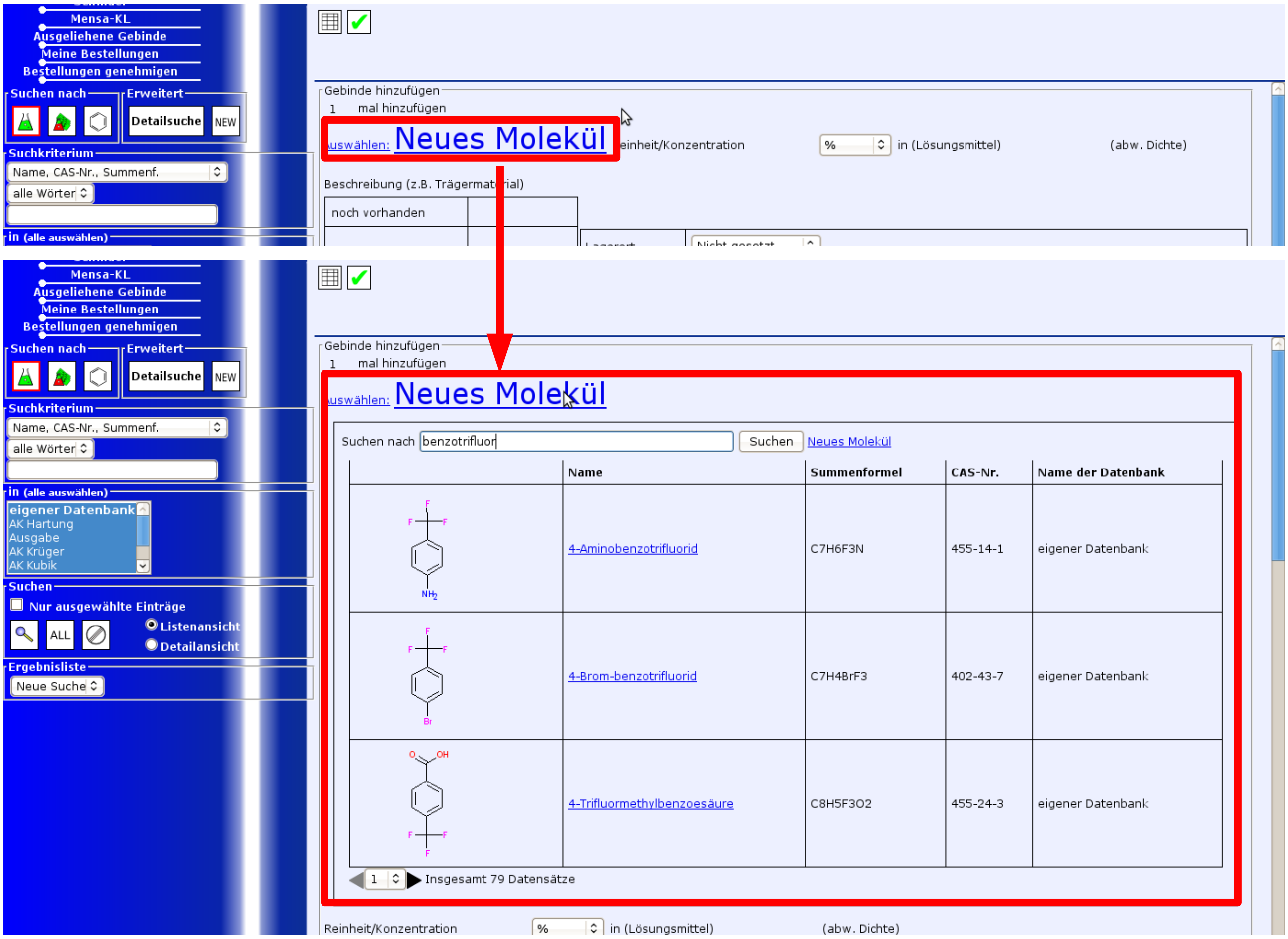


Abbildung 25: Suche und Auswahl eines Moleküls

Im gezeigten Beispiel ist beispielsweise auch die Suche nach der CAS-Nr. oder Summenformel möglich und es werden die Strukturformeln der Suchergebnisse angezeigt, was deutlich über dem Funktionsumfang einer einfachen Auswahlliste liegt.

Checkbox

Kontrollkästchen (Checkboxen) können den Status aktiviert oder deaktiviert haben, z.B. um Datensätze gegenüber externen Datenbankzugriffen (vgl. Kapitel 3.2.3, S. 61) zu verbergen (Abbildung 26).

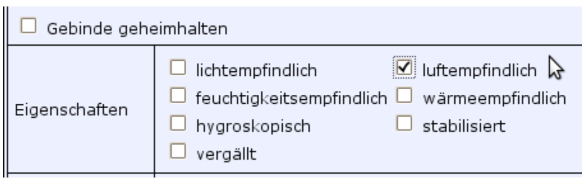


Abbildung 26: Einzelne Kontrollkästchen und Gruppen

Listensteuerelement

In Listensteuerelementen können gleichartige Einträge aufgelistet und ggf. auch bearbeitet werden. Eine Kette von Steuerelementen baut eine Zeile (oder eine Einheit mehrerer Zeilen, vgl. Abbildung 27) auf, die Anzeige und Bearbeitung je eines Eintrags erlaubt, z.B. die Liste aller Spektren im Elektronischen Laborjournal.

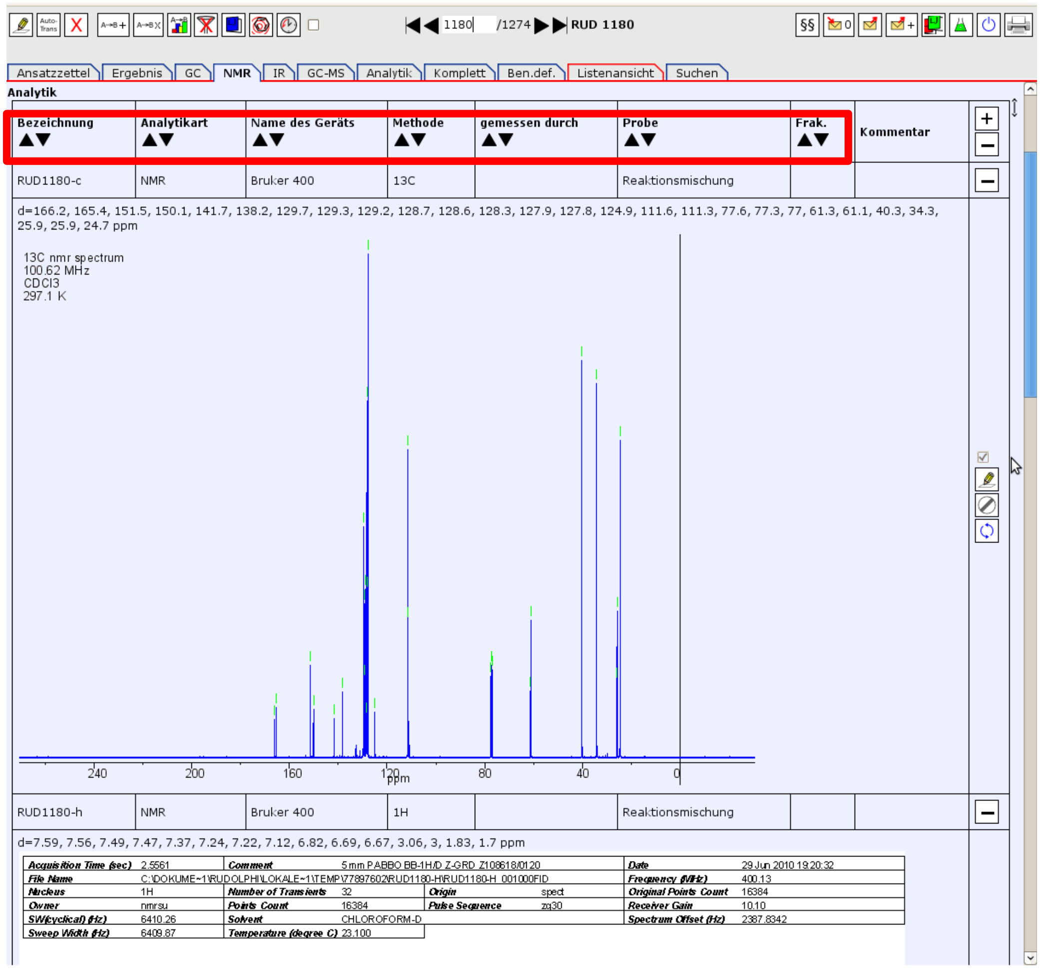


Abbildung 27: Listensteuerelement, über die Pfeile in den Spaltenköpfen können Listen sortiert werden

Aktionen der Nutzer wie das Hinzufügen oder Löschen einer Zeile lösen Ereignisse aus, an die weitere Programmoperationen gekoppelt werden können. So wird beim Hinzufügen einer Zeile zur Liste der Spektren ein Fenster geöffnet, in dem der Nutzer ein Gerät auswählen kann, um dann einen dort gespeicherten Meßdatensatz ins Laborjournal zu übernehmen (vgl. Kapitel 3.4.4, S. 92).

Schaltflächen rechts erlauben es, Einträge hinzuzufügen, zu löschen oder durch Vertauschen von Zeilen eine Sortierung vorzunehmen (Abbildung 28).

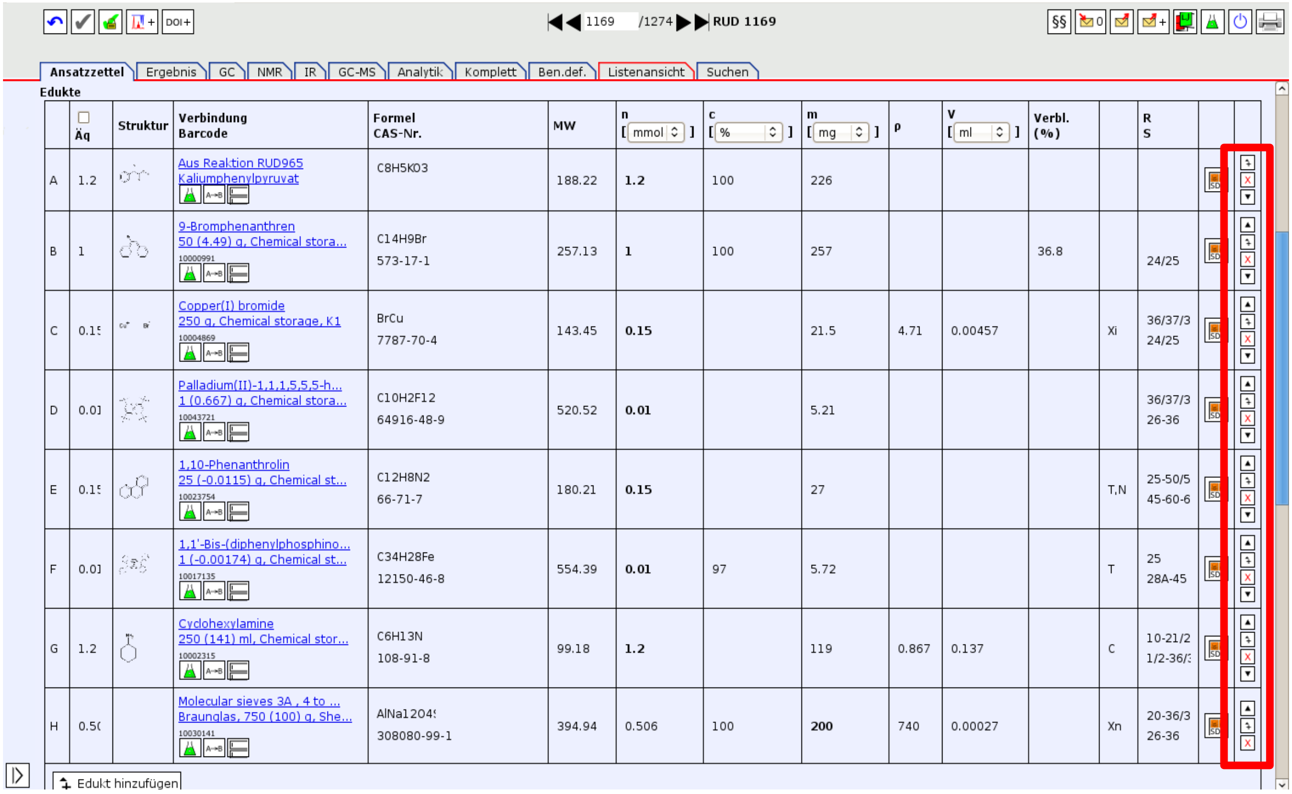


Abbildung 28: Eingabe, Bearbeitung und Sortierung der Edukte auf dem Ansatzzettel

3.3. Chemikaliendatenbank

Die Chemikaliendatenbank beinhaltet Informationen zu Molekülen und im Bestand verfügbaren Chemikalien. Die Stoffdaten werden – soweit in der Datenbank eingetragen – im Elektronischen Laborjournal verwendet, um

1. die Ansatzberechnung zu unterstützen und
2. über Gefahren zu informieren, die von Chemikalien ausgehen.

Die Chemikaliendatenbank erfüllt die Anforderungen an ein gesetzlich vorgeschriebenes Chemikalienkataster und dient dem Bereithalten von Sicherheitsdatenblättern *in der eigenen Datenbank*, d.h. auch bei Ausfall der Internetverbindung sind diese verfügbar[126].

Der Aufbau eines Datenbestands beginnt mit dem Eintragen von Datensätzen, hierzu kann auf öffentlich zugängliche Kataloge im Internet automatisiert zugegriffen werden (vgl. Kapitel 3.3.2, S. 76).

3.3.1. Manuelles Eintragen von Datensätzen

Durch zahlreiche Komfortfunktionen ist es nur sehr selten erforderlich, Datensätze in der Inventardatenbank vollkommen von Hand anzulegen. Dennoch muß diese Möglichkeit

selbstverständlich bestehen. Zum Anlegen eines Moleküls kann man u.a. in der Suchmaske die Tabelle *Molekül* anwählen und dann die Schaltfläche *NEW* anklicken (Abbildung 29).

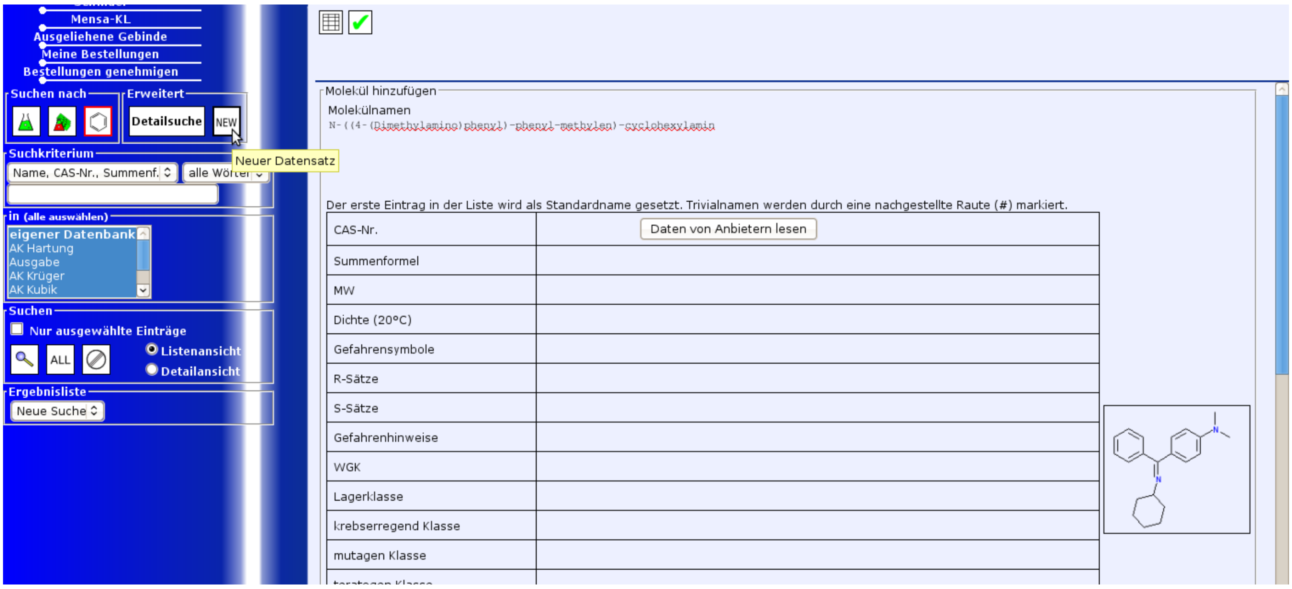


Abbildung 29: Manuelle Eingabemöglichkeit

Man trägt die zugehörigen Daten in das Formular ein und bestätigt die Eingabe mit *Datensatz hinzufügen* (grüner Haken). Optional kann mit einem weiteren Formular unterhalb auch gleich ein Gebinde für die neue Verbindung angelegt werden (Abbildung 30).

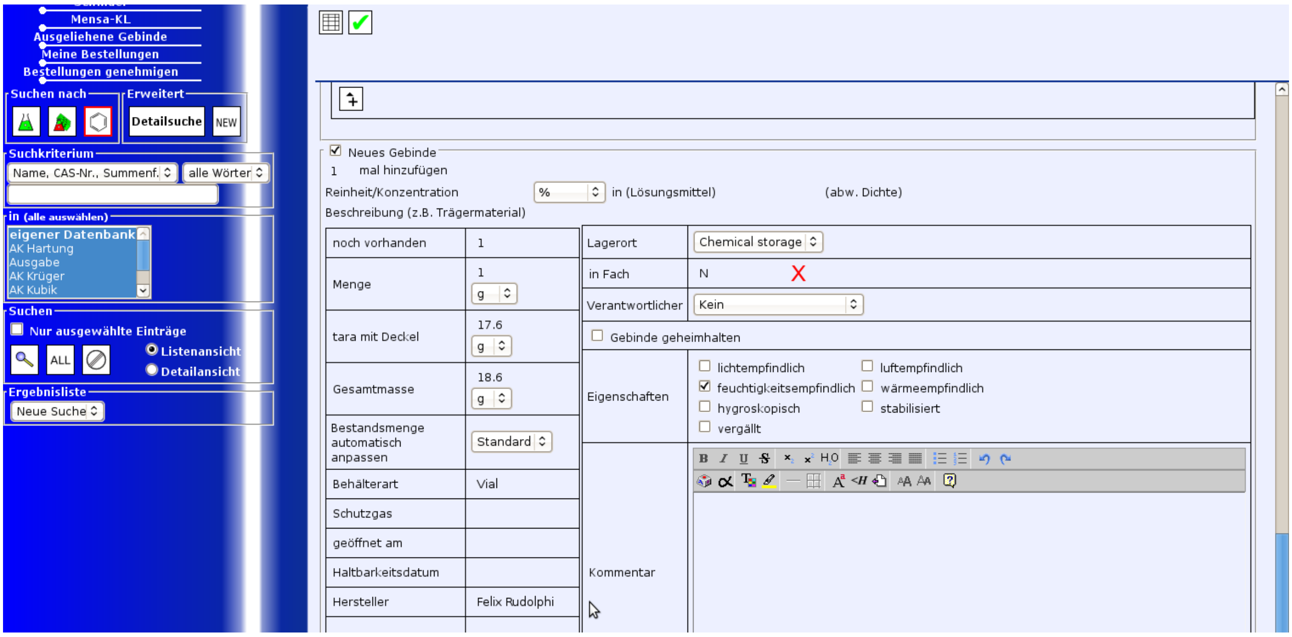


Abbildung 30: Anlegen eines Chemikaliengebindes für das neue Molekül

Dort werden dann Menge, Lagerort und ggf. weitere Eigenschaften eingetragen, die für dieses Gebinde spezifisch sind.

Zum Anlegen eines neuen Chemikaliengebindes ist es auch möglich, in der Suchmaske die Tabelle *Gebinde* zu aktivieren und mit der Schaltfläche *NEW* zu einem neuen oder existierenden Molekül eine Bestandsmenge hinzuzufügen (Abbildung 31). Das entsprechende Molekül kann im Formular über Namensteile, CAS-Nr. oder die Summenformel gesucht werden. Im vorangehenden Abschnitt wurde das weitere Vorgehen bereits hinreichend beschrieben.

Abbildung 31: Manuelles Anlegen eines neuen Chemikaliengebindes

3.3.2. Zugriff auf Katalogdaten

In der Praxis hat es sich als äußerst wichtig herausgestellt, daß die Pflege des Datenbestands mit möglichst geringem zeitlichem Aufwand gelingt. Aus mangelhafter Pflege resultierende fehlerhafte Informationen beschädigen das Vertrauen in die Zuverlässigkeit der Daten, der individuelle Nutzen wird in Frage gestellt. Deshalb wurde

eine Schnittstelle geschaffen, um Kataloge mehrerer Chemikalienanbieter parallel durchsuchen zu können und die Ergebnisse aufbereitet darzustellen. Die Stoffdaten zu Suchergebnissen können dann nach einer Kontrolle direkt in die Chemikaliendatenbank übernommen werden.

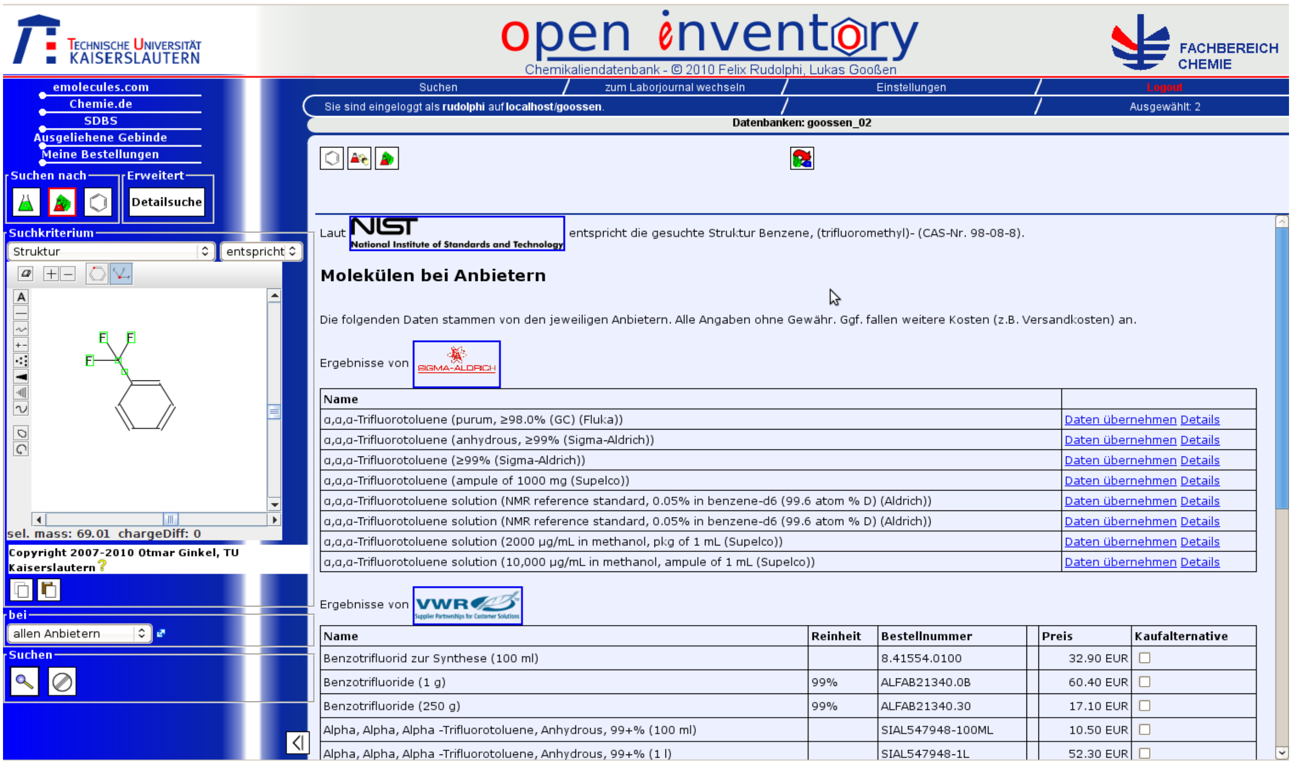


Abbildung 32: Katalogabfrage

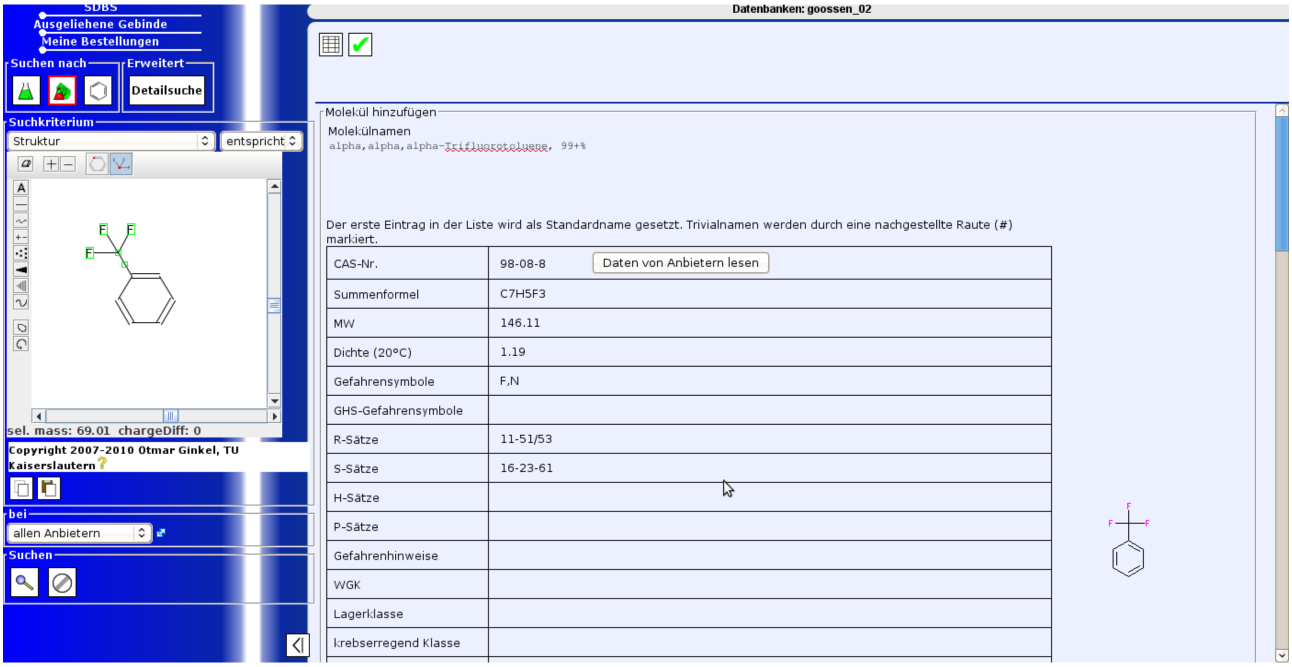


Abbildung 33: Daten übernehmen

Katalog	**Physikalische Daten**	**Sicherheits-daten**	**Strukturformel**	**Preise**
ABCR	x	x		x
Acros	x	x	x	x
Applichem		x		
Diagonal				x
Fermentas				
NIST	x		x	
Sigma-Aldrich	x	x		
Strem	x			
VWR	z.T.	z.T.		x

Tabelle 1: Kataloge und verfügbare Informationen (Stand: 08.07.2010)

Weitere Anbieter können über eine Schnittstelle einfach ergänzt werden, siehe Kapitel 9.6.3, S. 259.

3.3.3. Übernahme von Produkten aus dem Laborjournal

Produkte, die selbst synthetisiert wurden, können auf einfache Weise in die Inventardatenbank übernommen werden, so daß diese ggf. auch Kollegen zur Verfügung stehen, die andere Projekte bearbeiten (Abbildung 34-35).

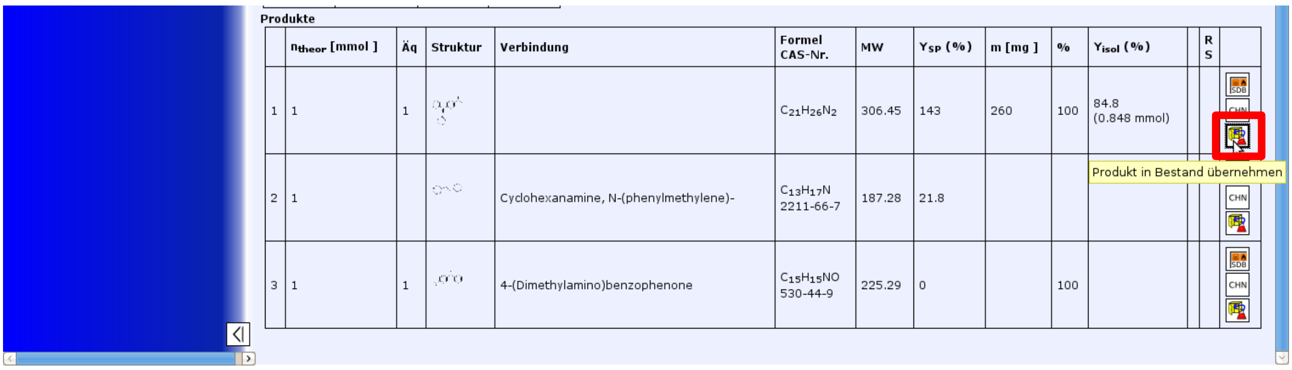


Abbildung 34: Auswählen des Produkts

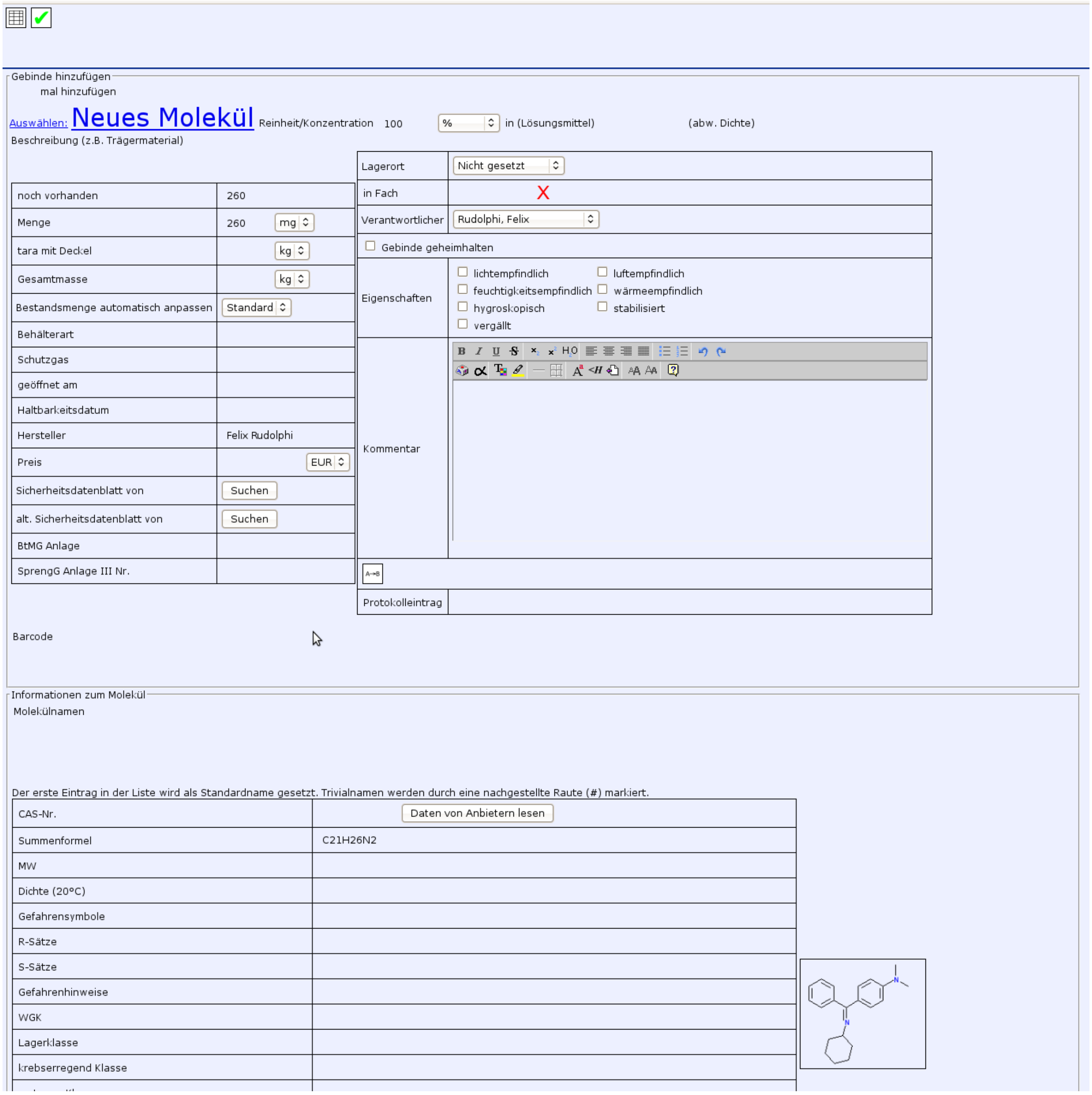


Abbildung 35: Verfügbare Daten werden übernommen und können durch den Nutzer ergänzt werden

3.3.4. Arbeiten mit Lösungen oder Festphasen

Liegen Chemikalien geträgert (Abbildung 36) oder als Lösung (Abbildung 37) vor, so sollten die Felder *Konzentration*, *Lösungsmittel* und/oder *Beschreibung* genutzt werden, um diese Eigenschaften geordnet zu speichern. Diese Werte können nicht nur durchsucht werden, sondern werden auch bei der Berechnung von Reaktionsansätzen genutzt (Abbildung 38). Es kann zusätzlich eine (von jener der Reinsubstanz abweichende) Dichte der Mischung angegeben werden, um Mengen volumetrisch abmessen zu können.

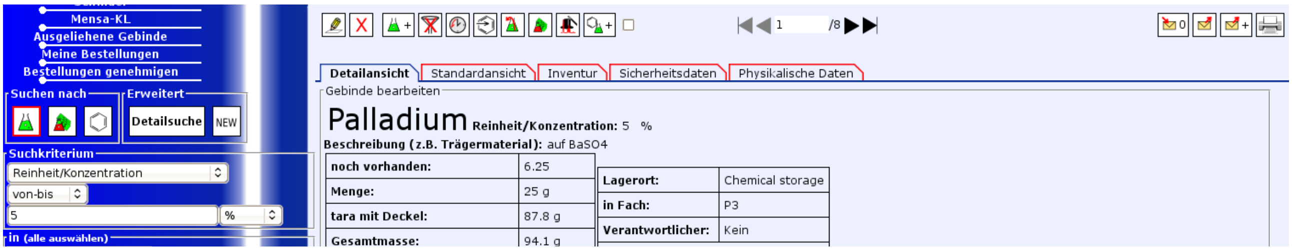


Abbildung 36: Katalysator auf Trägermaterial

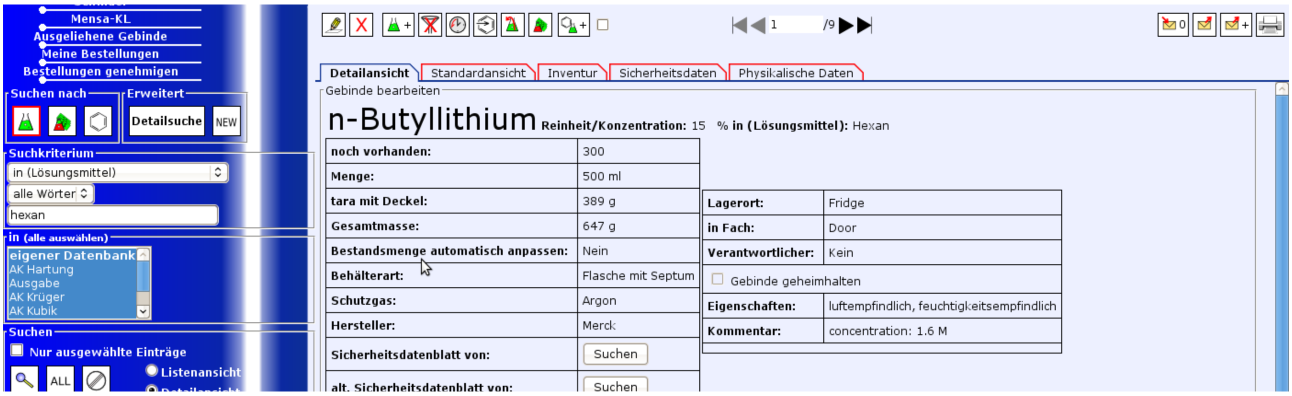


Abbildung 37: Als Lösung vorliegende Chemikalie

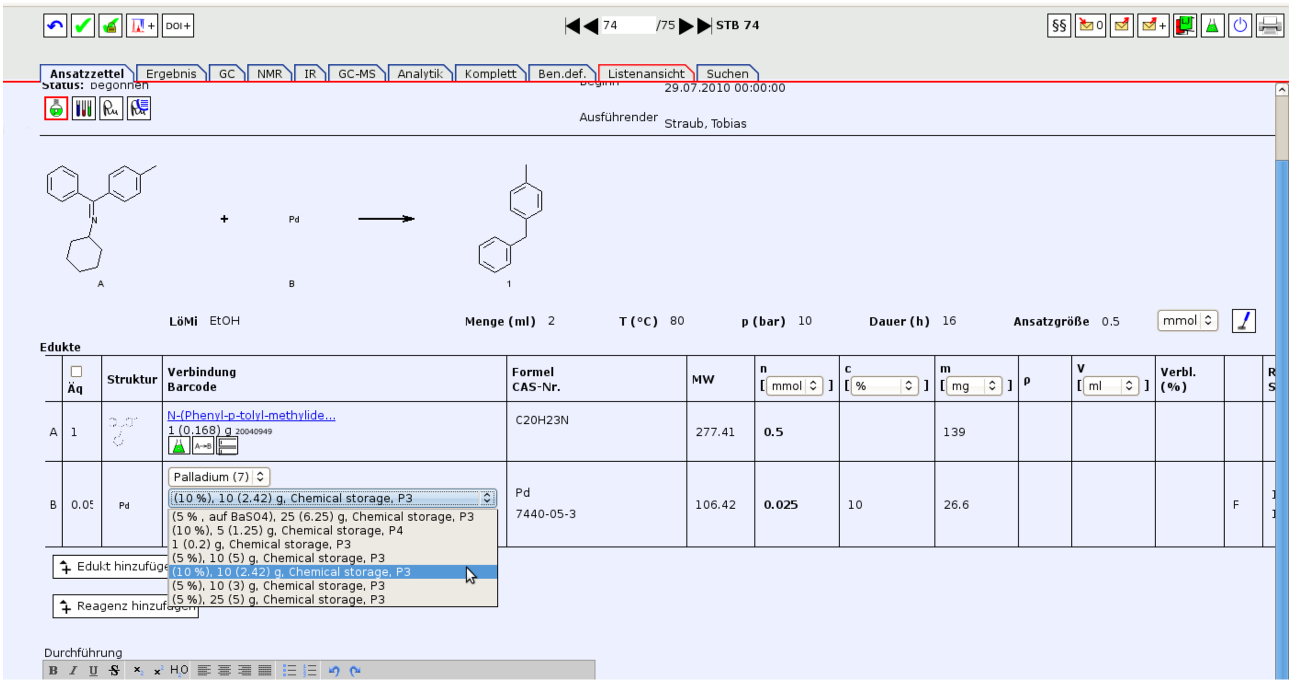


Abbildung 38: Nutzung der Konzentrationsangabe für die Ansatzberechnung (vgl. Tabelle 24, S. 160)

3.3.5. Suche in der Chemikaliendatenbank

Die Möglichkeit zur Suche im Inventarbestand stellt Kernfunktionalität einer entsprechenden Datenbank dar. Während eine einfache Textsuche bereits in einem Tabellendokument möglich ist, setzt die Suche nach Werten in einem festgelegten Bereich

(Abbildung 39), die Umrechnung physikalischer Größen in unterschiedlichen Einheiten oder die Kombination mehrerer Suchkriterien (Abbildung 40) i.d.R. eine Datenbank voraus. Zu diesem Zweck generiert *open enventory* passende SQL-Abfragen und stellt die Ergebnisse aufbereitet dar.

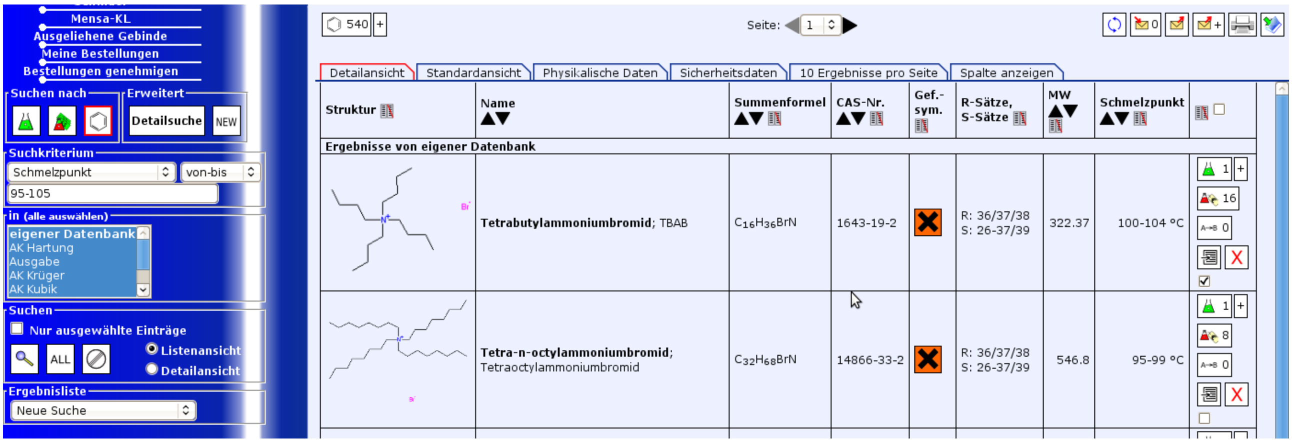


Abbildung 39: Ergebnis für die Suche nach allen Molekülen mit einem Schmelzpunkt zwischen 95 und 105 °C

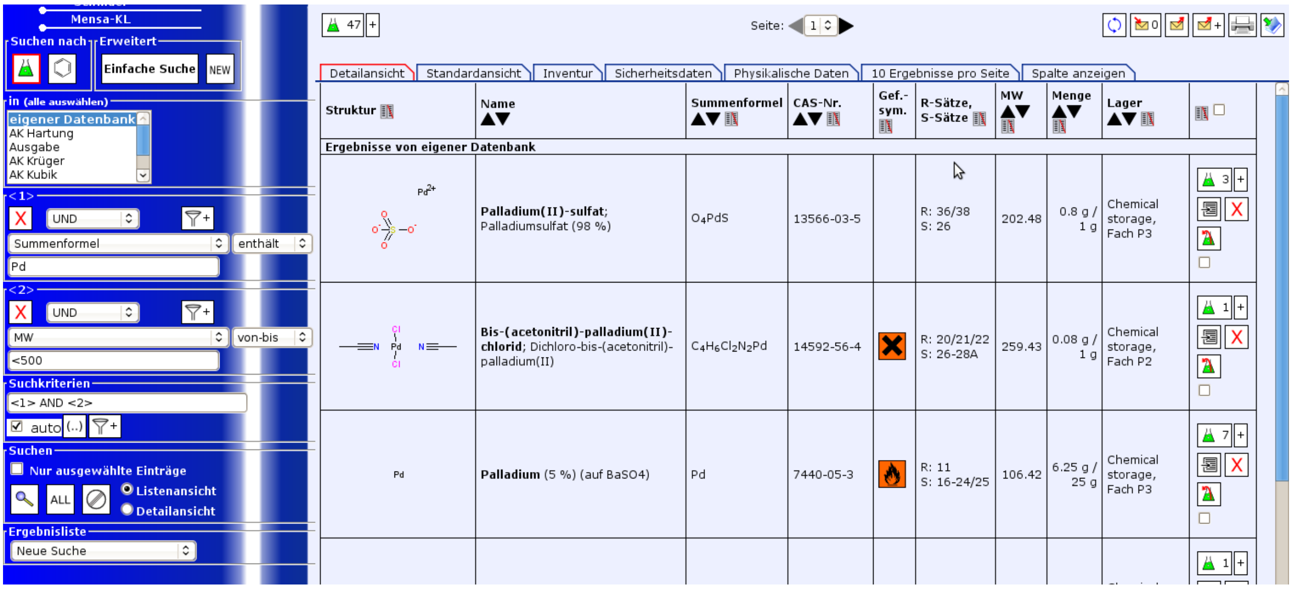


Abbildung 40: Verfügbare Palladiumverbindungen mit einer molaren Masse von weniger als 500 g/mol

Neben dieser eher einfachen Auswahl muß eine chemische Datenbank auch die Suche nach Teilen einer Summen- oder Strukturformel (Abbildung 41) leisten (zur Funktionsweise siehe Kapitel 3.5.1-3.5.2, S. 119ff). Zur Eingabe der Strukturformeln für Suchanfragen dient ein Java-Applet (vgl. Kapitel 3.2.6, S. 69).

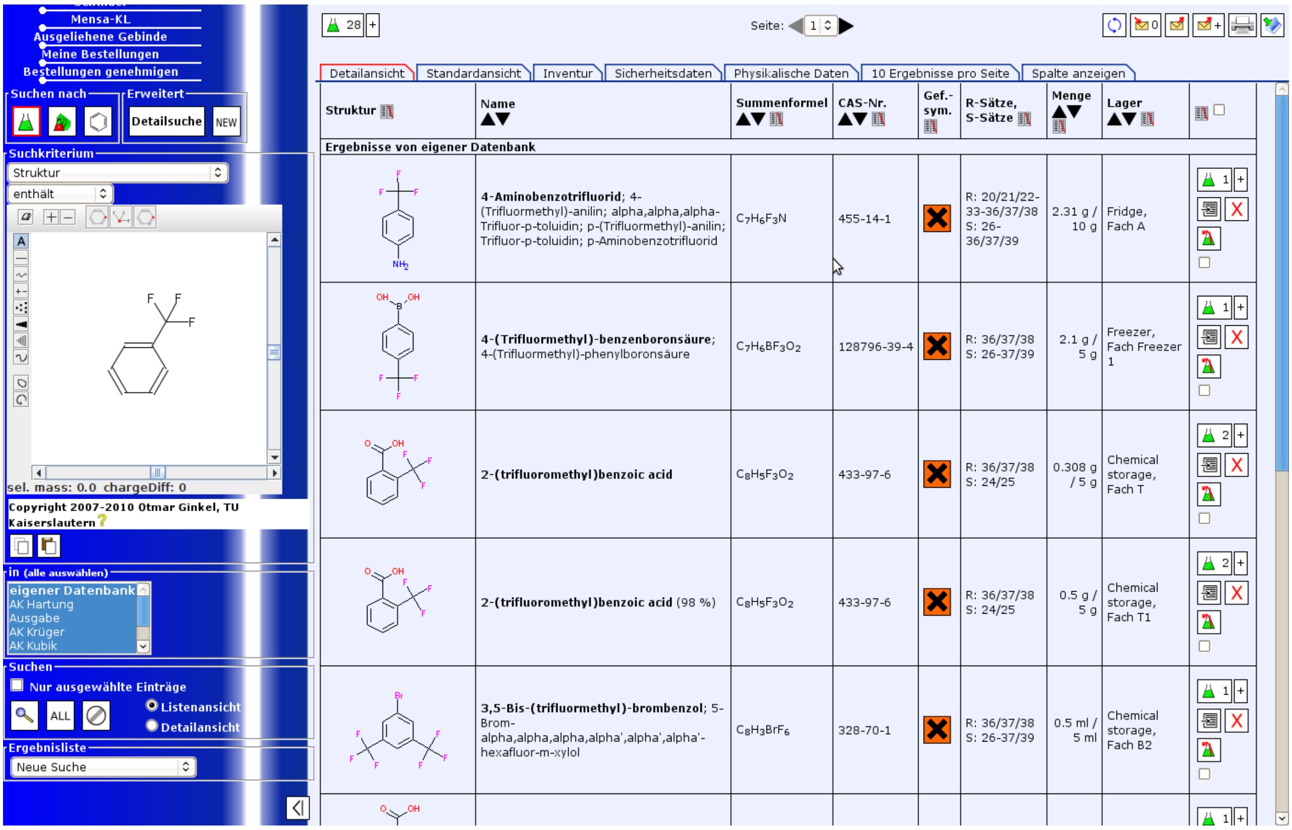


Abbildung 41: Chemische Substruktursuche in der Inventardatenbank

Durch diese Funktionen ist es beispielweise möglich, eine Liste aller Bromaromaten im Bestand zu erstellen, um die Anwendungsbreite katalytischer Verfahren zu untersuchen (siehe z.B. Tabelle 8, S. 135).

3.3.6. Barcode-System

Um ein Chemikaliengebinde bei Bedarf schnell aufzufinden, ist es nötig, den aktuellen Standort der Chemikalie möglichst genau zu verfolgen. Dies kann prinzipiell durch

- manuelle Erfassung,
- Barcodes oder
- RFID-Tags

erfolgen. Barcodebasierte Systeme erlauben das Tracking von Objekten wie Chemikaliengebinden bei einem günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis. Um die Barcodes auch auf kleinen Chemikaliengebinden anbringen zu können, werden standardmäßig numerische Barcodes in der EAN8-Kodierung gedruckt[127]. Prinzipiell kann allerdings jedes System verwendet werden, bei dem als erstes Zeichen eine frei wählbare Zahl zulässig ist.

Bei der Entnahme von Chemikalien aus dem vorgesehenen Lagerplatz erfaßt man den Ausleihvorgang durch Scannen eines persönlichen Barcodes und des auf jedem Gebinde aufgeklebten Barcodes. Andere Nutzer der Chemikalie sehen im zugehörigen Datensatz den Namen des Entleihers. Bei der Rückgabe werden die Gebindebarcodes erneut gescannt, um den Ausleihstatus zurückzusetzen.

Ausleihvorgänge und Füllstandsänderungen werden protokolliert, um ggf. Verunreinigungen zurückzuverfolgen oder – insbesondere bei überwachungspflichtigen Substanzen – den Verbleib klären zu können. Standort, Gebindegröße und ungefährer Füllstand können mit Hilfe spezieller Barcodes aktualisiert werden, um gerade in potentiell durch Chemikalien kontaminierten Bereichen auf den Einsatz verschmutzungsanfälliger Eingabegeräte verzichten zu können.

3.3.7. Durchführung der Inventur

Es ist empfehlenswert, in regelmäßigen (z.B. jährlichen) Abständen eine Inventur der Chemikalienbestände durchzuführen, um Fehler zu korrigieren und überlagerte Chemikalien zu entsorgen. Durch die Erfassung der Füllstände werden Probleme bei der Versuchsvorbereitung vermieden, darüber hinaus fällt es leichter, die Gefahren abzuschätzen, die von gelagerten Chemikalien beispielsweise im Brandfall ausgehen.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, die Inventur mit der Inventardatenbank durchzuführen:

Sind die Chemikalien mit Barcodes gekennzeichnet, so ist der einfachste Weg die Nutzung des Barcode-Terminals im Inventarisierungsmodus. Der Mitarbeiter meldet sich mit seinem Barcode an und wird erst nach 10 Minuten ohne Aktivität wieder ausgeloggt (Abbildung 42). Gescannte Chemikaliengebinde werden nicht ausgeliehen, sondern es wird nur das Datum der letzten Inventur aktualisiert.

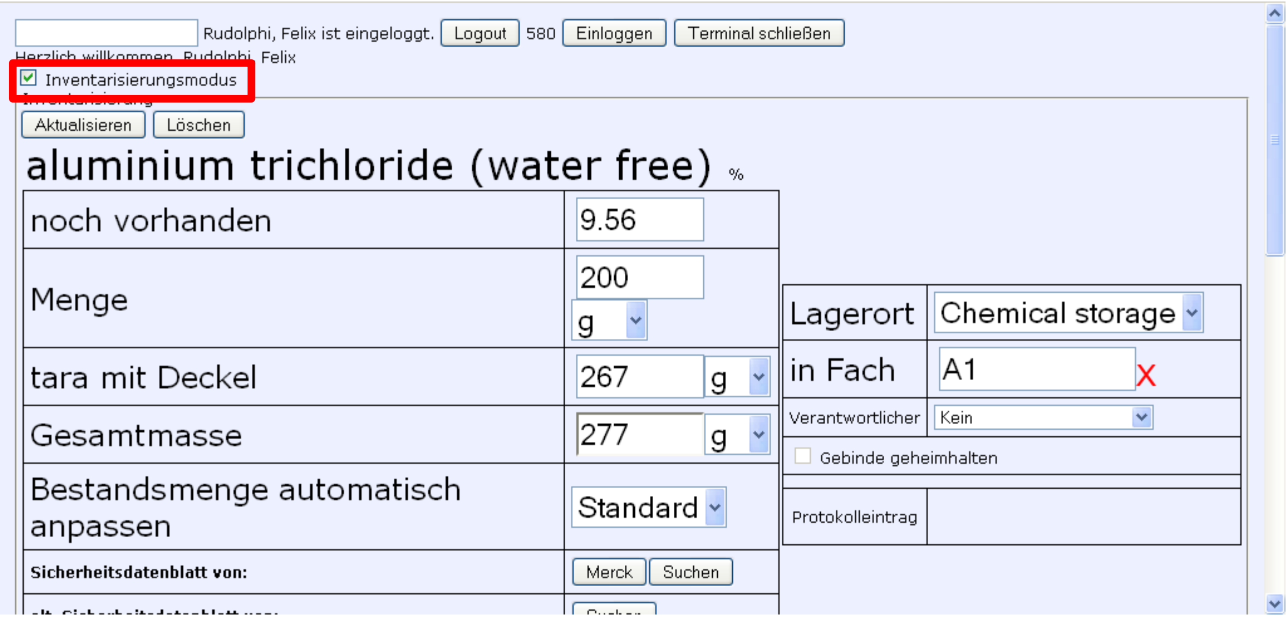


Abbildung 42: Inventur mit dem Barcode-Terminal

Ggf. kann der Mitarbeiter den Füllstand anpassen oder bei tarierten Gefäßen die Gesamtmasse aktualisieren (Abbildung 43).

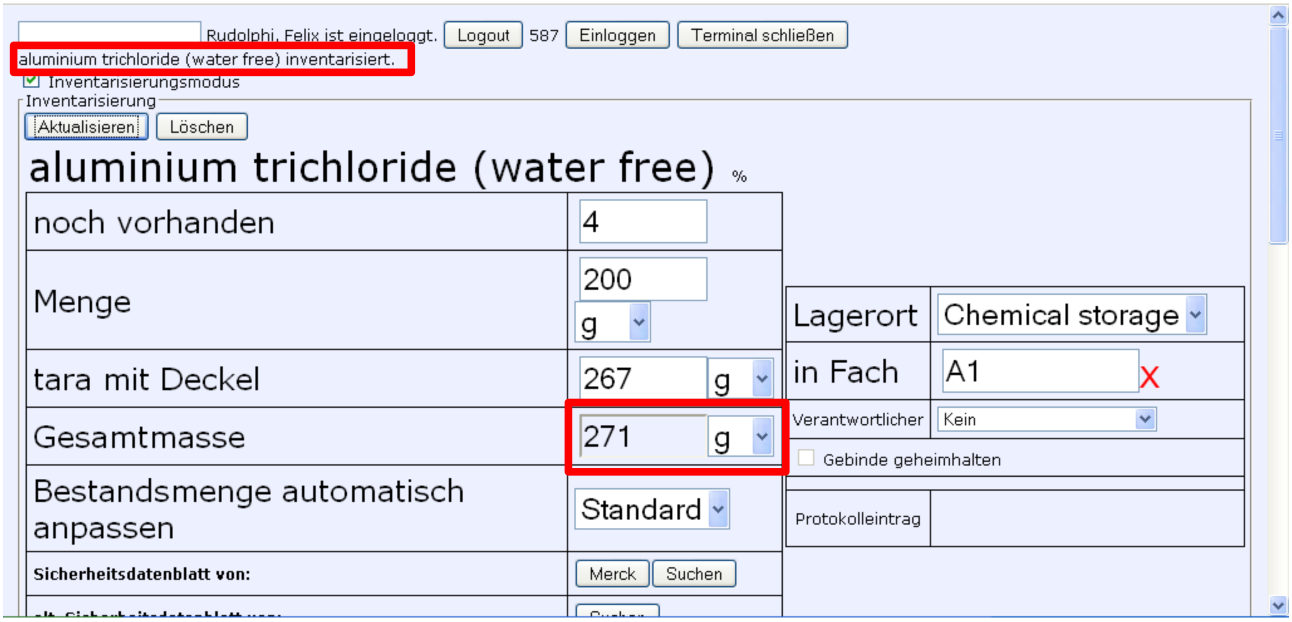


Abbildung 43: Bestimmung des Füllstands über die Gesamtmasse

Beim Arbeiten ohne Barcodes kann über die Suchfunktion eine Liste mit Chemikalien abgefragt werden, die seit einem Stichtag noch nicht erfaßt wurde. Sinnvoll kann es sein, die Liste nach Lagerorten zu sortieren. Die jeweiligen Bestände müssen dann lokalisiert werden und können direkt in der Liste aktualisiert werden (Abbildung 44).

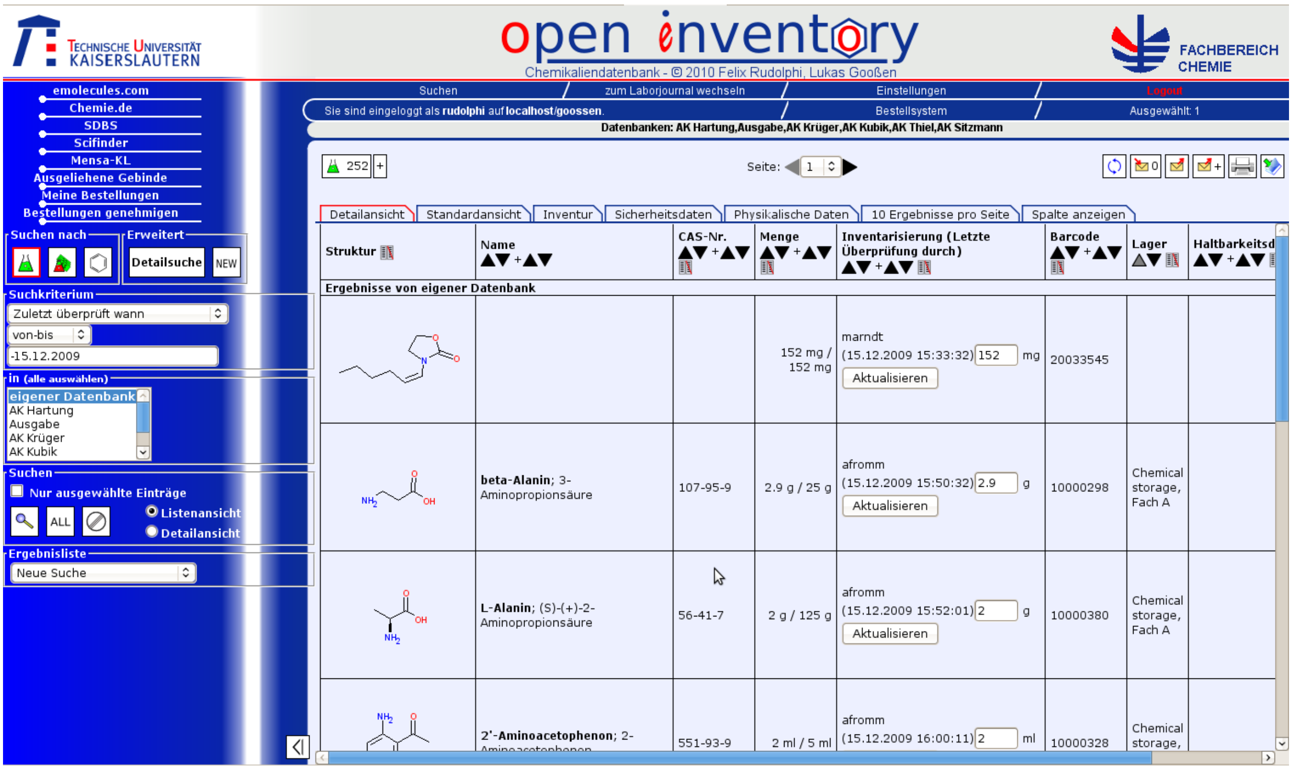


Abbildung 44: Verfügbare Daten werden übernommen und können durch den Nutzer ergänzt werden

3.4. Elektronisches Laborjournal

Das Elektronische Laborjournal soll den Forscher bei der Planung und Auswertung chemischer Experimente unterstützen. Ergebnisse werden langfristig nachvollziehbar festgehalten und stehen für schnelle und zielgerichtete Recherche offen, um die Nutzung und den Austausch des gesammelten Wissens zu fördern.

3.4.1. Reaktionsplanung

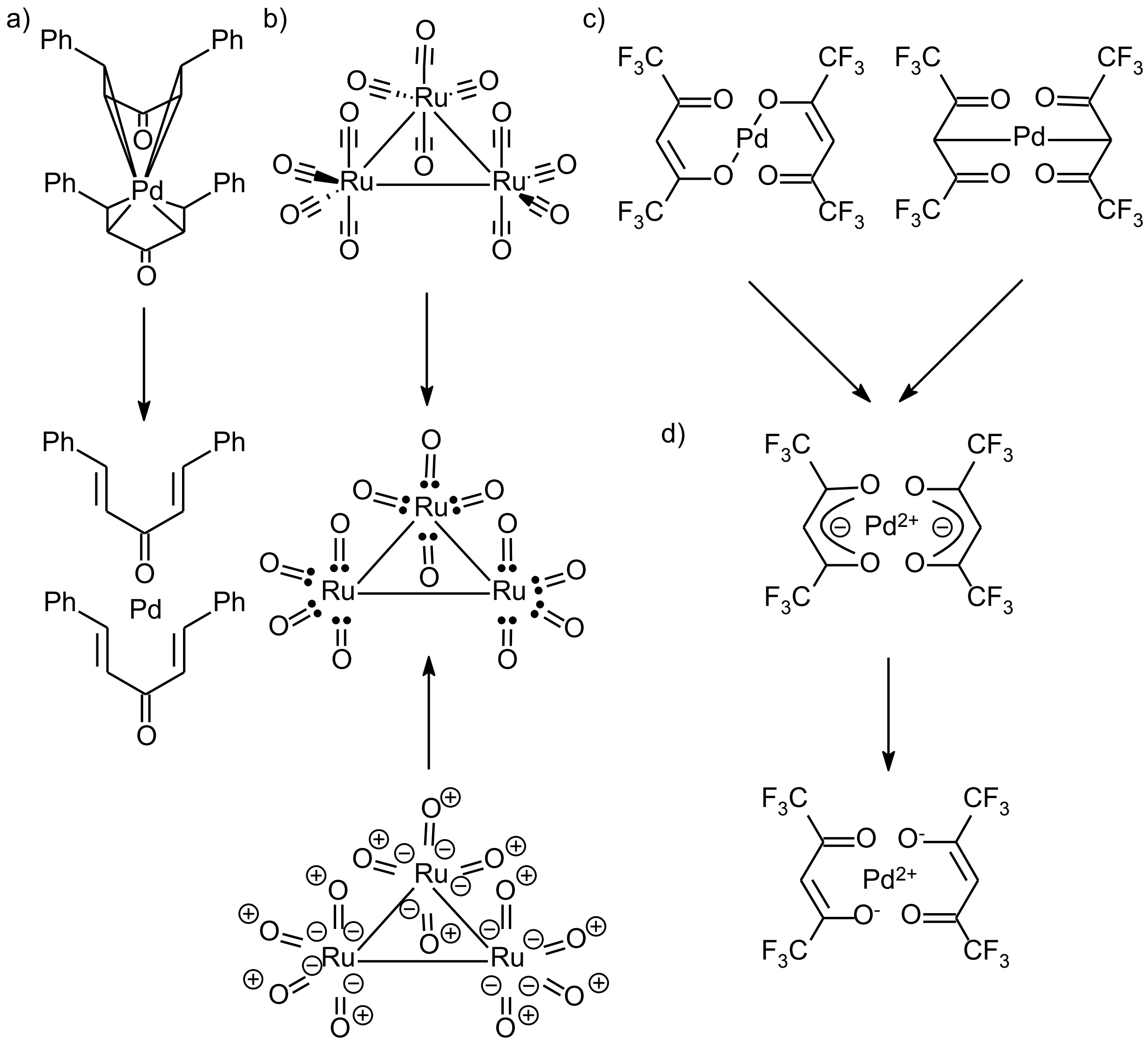
Die Planung einer Reaktion beginnt mit dem Aufstellen der Reaktionsgleichung und der Stöchiometrie, d.h. den zahlenmäßigen Verhältnissen der Komponenten zueinander. Aus den Strukturen werden durch Abzählen der Atome Summenformeln ermittelt. Die molaren Massen werden aus den Summenformeln und den mittleren Atomgewichten berechnet, durch Multiplikation mit der Ansatzgröße in mol und dem jeweiligen stöchiometrischen Koeffizienten ergibt sich die Einwaage eines Startmaterials oder die theoretische Ausbeute eines Produkts.

Setzt man flüssige Komponenten in eine Reaktion ein, so kann es vorteilhaft sein, diese volumetrisch abzumessen. Das Volumen berechnet sich aus dem Quotienten von Masse

und Dichte (bei der jeweiligen Temperatur). Die Dichte vieler Substanzen (i.a. bei 20 °C) läßt sich Tabellenwerken oder Chemikalienkatalogen entnehmen.

Führt man die beschriebenen Arbeitsschritte von Hand aus, so ist dies ein zeitraubendes und fehlerträchtiges Unterfangen. Im Elektronischen Laborjournal sind diese Schritte weitgehend automatisiert: die Reaktionsgleichung wird in Komponenten zerlegt, wobei benachbarte Einzelionen automatisch zu elektrisch neutralen Salzen kombiniert werden. Aus den Strukturformeln der Komponenten werden dann canonicalSMILES erzeugt, d.h. die Struktur eindeutig repräsentierende Zeichenketten (vgl. Kapitel 3.5.4, S. 122). Diese werden automatisch in der Inventardatenbank (Kapitel 3.3, S. 74) gesucht, was erheblich schneller durchführbar ist als eine chemische Substruktursuche. Durch Indexierung der entsprechenden Felder in der Datenbank wird die Suche nach Strukturidentität zusätzlich beschleunigt[128].

Eine ausgefeilte Art der Strukturvereinheitlichung und -kanonisierung ist an dieser Stelle besonders wichtig, damit dieser Ansatz auch bei Übergangsmetallkomplexen gelingt. Diese finden einerseits häufig als Katalysatoren Verwendung, andererseits werden mitunter uneinheitliche Koordinationsmodi gezeichnet, weil die tatsächlichen Bindungsverhältnisse durch Lewis-Formeln nur unzureichend wiedergegeben werden (Schema 53).



Schema 53: Darstellungsformen von Übergangsmetallkomplexen, die als Katalysatoren verwendet werden

Im einzelnen werden folgende Operationen durchgeführt, um Strukturen vor der Erzeugung der *canonicalSMILES* aufzubereiten:

- Metallacyclopropanstrukturen werden in freies Olefin und Metall unveränderter Ladung aufgetrennt (Schema 53, a).
- Carbenkomplexe und Metallcarbonyle werden in freies Carben und Metall unveränderter Ladung aufgetrennt (b). Alle Kohlenmonoxidmoleküle werden zu einer C=O-Doppelbindung mit Elektronensextett am Kohlenstoff ohne Ladungen vereinheitlicht, unabhängig von den tatsächlichen physikalisch-chemischen Verhältnissen.

- Kovalente Bindungen zwischen einem Metall und einem Nichtmetall werden zu ionischen Bindungen (c). Dabei steigt die Ladung des Metalls um eine Einheit, die des Nichtmetalls wird parallel erniedrigt, außer wenn eine dative Bindung vorliegt, die im MOLfile durch explizite Valenzen für das Nichtmetall (z.B. 3 für Phosphor) erkennbar ist.
- In Allylsystemen (auch mit Heteroatomen) werden die alternierenden Einfach- und Doppelbindungen zur Ordnung 1.5 nivelliert und die Ladung auf den Enden verteilt (nicht dargestellt). Da das SMILES-Format Mesomerie nicht kennt, wird nach Abschluß des Rankings, aufbauend auf der gefundenen Rangfolge, eine eindeutige alternierende Bindungsfolge erzeugt, die ggf. von der ursprünglich eingegebenen Struktur abweicht (d). Ebenso werden Cyclopentadienylsysteme (auch protonierte) vereinheitlicht, d.h. verschiedene Tautomere führen zur gleichen eindeutigen SMILES-Repräsentation.

Als canonicalSMILES für die in Schema 53 gezeigten Strukturen ergeben sich:

a) [Pd].O=C(C=Cc1ccccc1)C=Cc2ccccc2.O=C(C=Cc1ccccc1)C=Cc2ccccc2

b) [C]=O.[C]=O.[C]=O.[C]=O.[C]=O.[C]=O.[C]=O.[C]=O.[C]=O.[C]=O.[C]=O.[C]=O.[Ru]1[Ru][Ru]1

c) bzw. d) [Pd++].FC(F)(F)C(=O)C=C([O-])C(F)(F)F.FC(F)(F)C(=O)C=C([O-])C(F)(F)F

Bei diesem Verfahren zur Vereinheitlichung gehen Informationen verloren, was im Einzelfall zur fehlerhaften Annahme der Identität zweier unterschiedlicher Komplexe führen kann. Die Vorteile bei der schnellen und zuverlässigen Auflösung von Strukturen in Datenbankeinträge überwiegen diesen Nachteil jedoch deutlich. Für die eigentliche Erzeugung der canonicalSMILES möchte ich auf Kapitel 3.5.4, S. 122ff, verweisen.

Wird eine Struktur und ggf. ein Chemikaliengebinde gefunden, so werden die Summenformel, die molare Masse, die Dichte und die angegebene Reinheit direkt in der Ansatzberechnung genutzt. Für Lösungen kann eine vom Reinstoff abweichende Dichte angegeben werden, und es wird mit der gespeicherten Konzentration (in % oder ppm) oder Molarität (z.B. in mol/l) gerechnet, bei beladenen Festphasen mit der Molalität (z.B. in mol/kg, vgl. Kapitel 3.3.4, S. 79). Sollte eine Struktur nicht gefunden werden, so wird die Summenformel und damit die molare Masse aus der Strukturformel berechnet.

Dadurch wird der Nutzer von allen Routineaufgaben befreit und kann sich vollkommen auf die Gestaltung der Reaktion konzentrieren (Abbildung 45).

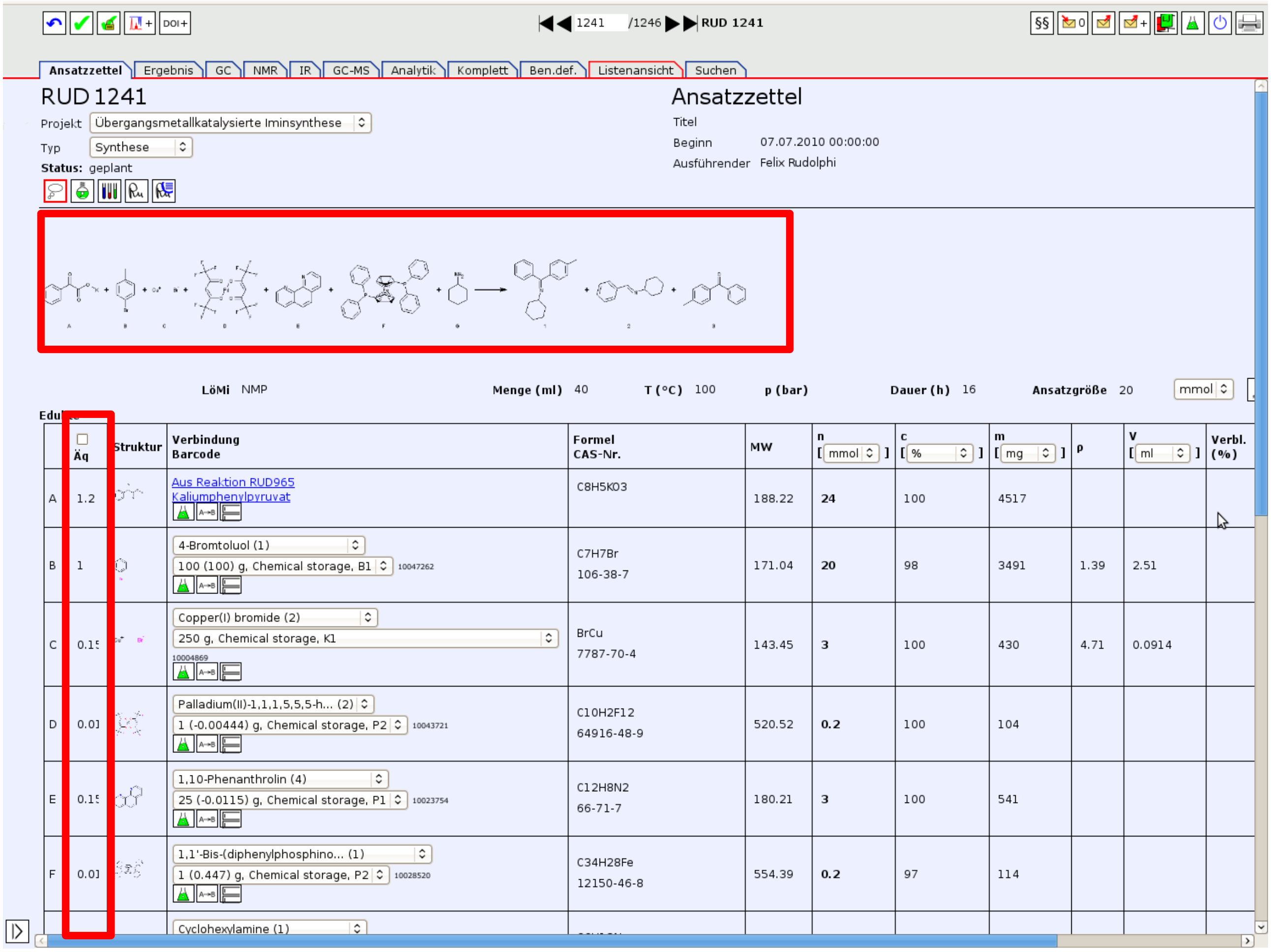


Abbildung 45: Eingabe der Reaktionsgleichung und der Stöchiometrie

Selbstverständlich ist es auch möglich, Einsatzmengen als Stoffmengen, Massen oder Volumina einzugeben. Die weiteren Größen werden dann ebenfalls berechnet. Die durch den Nutzer eingegebene physikalische Größe wird in Fettschrift dargestellt. Durch das Kontrollkästchen in der Spalte mit den stöchiometrischen Koeffizienten werden diese festgehalten, d.h. bei einer Mengenänderung wird die Reaktion auf die neu eingegebene Menge umskaliert, z.B. um ein Gebinde restlos aufzubrauchen.

Alle Eingabefelder können einfache Berechnungen durchführen, wenn mathematische Formeln eingeben werden (siehe Kapitel 3.2.6, S. 67).

Möchte man Strukturen nachträglich ändern, so kann man dazu entweder die Reaktionsgleichung oder die einzelne Strukturformel durch Anklicken bearbeiten (Abbildung 46). Mit den Symbolen rechts neben der Struktur kann man auch direkt

- einen Eintrag aus der Inventardatenbank oder

- ein Produkt einer anderen Reaktion auswählen, bzw.
- einen Freitexteintrag vornehmen (Abbildung 47).

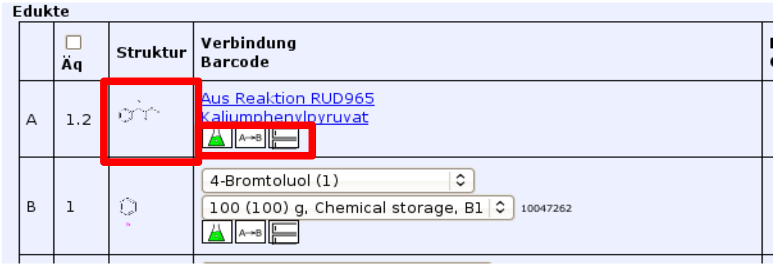


Abbildung 46: Änderung von Einzelkomponenten

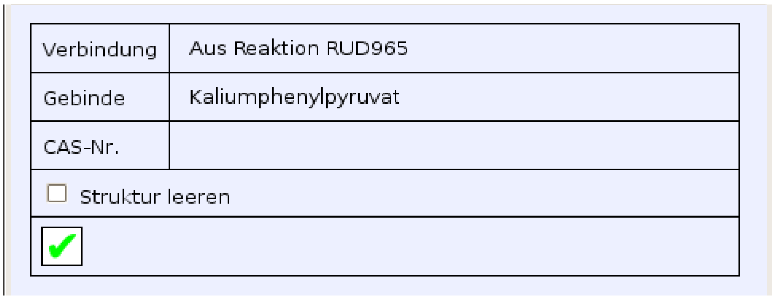


Abbildung 47: Freitexteingabe für eine Reaktionskomponente in neuem Fenster

Im Feld *Durchführung* (Abbildung 48) sollte vor Beginn der Reaktion die Durchführung skizziert werden. Im Verlauf der Reaktion auftretende Abweichungen sollten – wie bei einem handgeschriebenen Laborjournal – nachträglich ergänzt werden. Im Interesse der Nachvollziehbarkeit kann das Speichern als neue Version (siehe Kapitel 3.4.5, S. 107) sinnvoll sein.

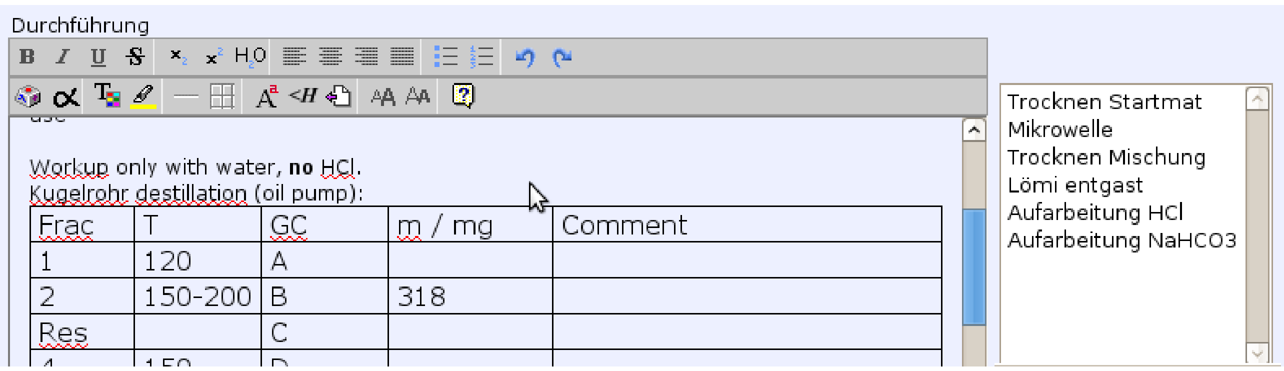


Abbildung 48: Eingabe der Durchführung, mit benutzerdefinierten Textbausteinen

Das System verfolgt den Status der Reaktion (Abbildung 49):

- geplant: die Reaktion wurde (noch) nicht angesetzt

- begonnen: die Reaktion wurde angesetzt, beim Setzen dieses Status werden die im Inventar verfügbaren Mengen um die verbrauchten Chemikalien reduziert. Dieser Status wird beim Einfügen spektroskopischer Daten automatisch gesetzt.
- durchgeführt: Phase von Aufreinigung und Analyse der Produkte
- abgeschlossen: keine Änderungen mehr möglich

Abbildung 49: Auswahl des Status

- bestätigt: durch einen Zeugen begutachtet, im Zuge einer geplanten elektronischen Signierung der elektronischen Versuchsdokumentation

Durch das Zuweisen eines Titels, eines Projekts sowie eines Reaktionstyps (wie z.B. Startmaterial, Synthese oder Screening) sind Reaktionen leichter auffindbar (Abbildung 50).

Abbildung 50: Eingabe eines Projekts, eines Reaktionstyps und eines Titels

3.4.2. Beobachtungen

Beobachtungen wie Farbänderungen, spontane Erwärmung, das Ausfallen eines Feststoffs aus einer Lösung oder auftretende Gasentwicklung sollten im Feld *Beobachtung* eingetragen werden, um daraus später Rückschlüsse auf das Geschehen ziehen zu können oder Vergleiche mit anderen Reaktionen durchzuführen. Beim Kopieren einer Reaktion kann die *Durchführung* kopiert werden, nicht aber die *Beobachtung*.

3.4.3. Ausbeuteberechnung

Hat man ein Produkt isoliert, so trägt man die erhaltene Masse m_{Prd} in das entsprechende Feld ein (Abbildung 51, linke Markierung).

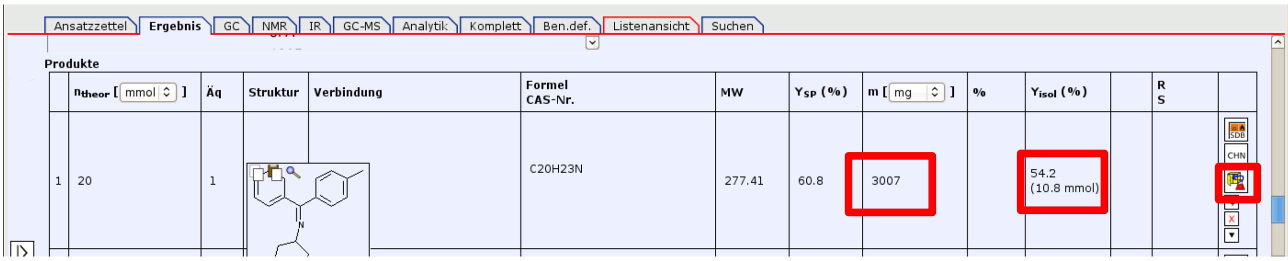


Abbildung 51: Eintragen isolierter Produktmengen, Ausbeuteberechnung

Die Stoffmenge an isoliertem Produkt n_{Prd} ergibt sich aus folgender Formel:

$$n_{Prd} = \frac{m_{Prd}}{M_{Prd}}$$ mit der molaren Masse M_{Prd} des Produkts.

Die Stöchiometrie der Reaktion bestimmt gemeinsam mit der Ansatzgröße die theoretisch zu erwartende Stoffmenge $n_{th,Prd}$. Aus folgender Formel ergibt sich dann die isolierte Ausbeute:

$$Y_{isol} = \frac{n_{Prd}}{n_{th,Prd}} \cdot 100\,\%$$

Über eine Schaltfläche (Abbildung 51, rechte Markierung) können Produkte mit Struktur, Menge und Reinheit in den Inventarbestand übernommen und um weitere Daten ergänzt werden (siehe Kapitel 3.3.3, S. 78).

3.4.4. Analytik

Die Sammlung analytischer Daten und Meßwerte während der Reaktion (z.B. bei Kinetikmessungen), nach der Reaktion (z.B. die chromatographische Untersuchung einer Reaktionsmischung) oder nach der Aufreinigung (zur Charakterisierung und Reinheitsbestimmung der Produkte) gehört zu den Kernaufgaben chemischer Forscher.

Teile dieser Aufgabe werden häufig externen Analytikabteilungen übertragen, dazu müssen Informationen über die Probe und Angaben zur Durchführung der Messungen weitergegeben werden, häufig unter Verwendung spezieller Formulare. Die Formulare der Analytikabteilungen der TU Kaiserslautern können über eine Schaltfläche geöffnet und ausgedruckt werden (Abbildung 52, rechts).

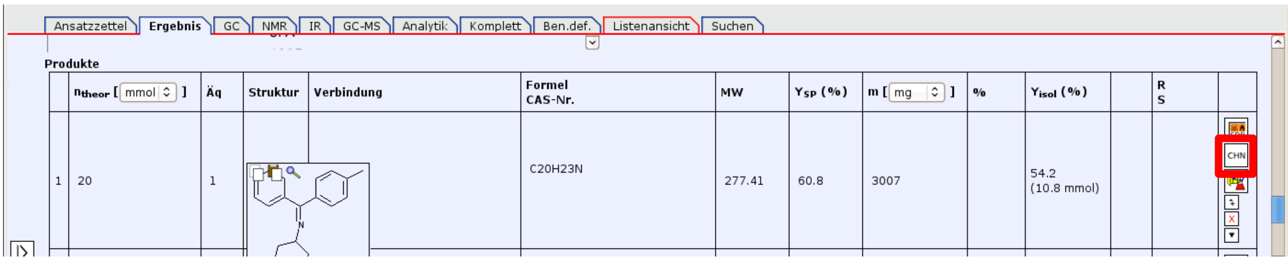


Abbildung 52: Anforderung externer Messungen

Für Benutzereingaben wie Angaben zu Luftempfindlichkeit, NMR-Lösungsmittel, Meßmethode oder Bemerkungen sind Eingabefelder im Formular vorhanden, so daß Fehler durch mißverständliche oder unleserliche handschriftliche Angaben vermieden werden können.

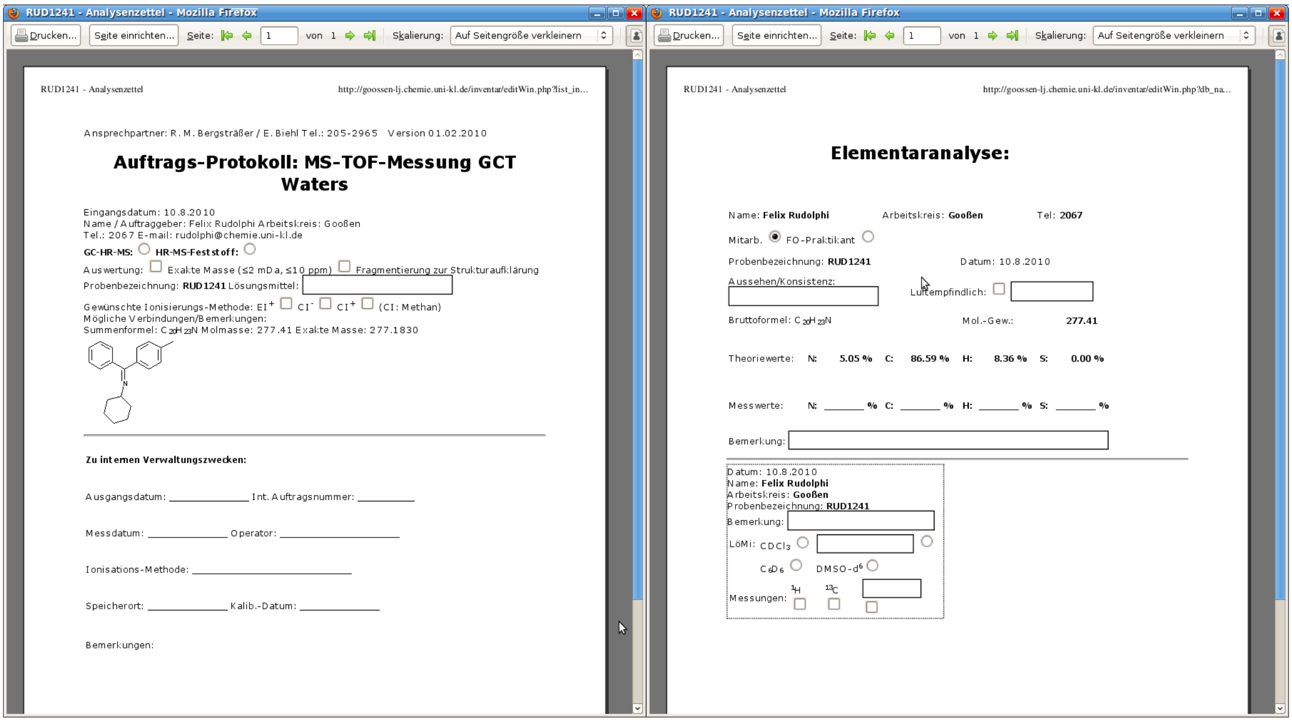


Abbildung 53: Formular Elementaranalyse, NMR-Messung und Hochauflösungs-Massenspektrometrie

Für eine Anpassung an andere Formularvorgaben ist es ausreichend, den HTML-Code der jeweiligen Vorlage zu ändern, der auf dem Server im Ordner „forms/analytics“ gespeichert ist.

Transfer in die Datenbank

Zu einem vollständigen Laborjournal gehören die analytischen Daten, deshalb sollten diese auch dem Elektronischen Laborjournal beigefügt werden. Mit dem ELN können

diese Daten in vielen Fällen direkt vom Analytikgerät abgerufen werden. Dazu wird der Versuch zur Bearbeitung geöffnet.

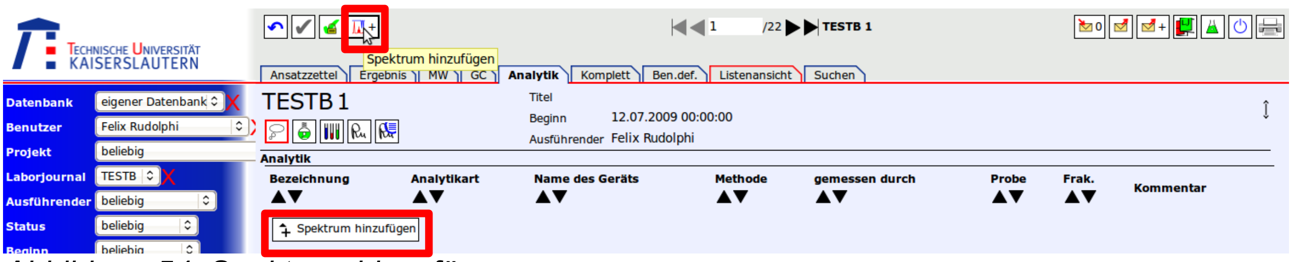


Abbildung 54: Spektrum hinzufügen

Die Schaltfläche „Analytikdaten hinzufügen“ (Abbildung 54) öffnet ein Fenster, wo nach Auswahl der Analytikart und des Geräts eine Liste verfügbarer Messungen angezeigt wird (Abbildung 55).

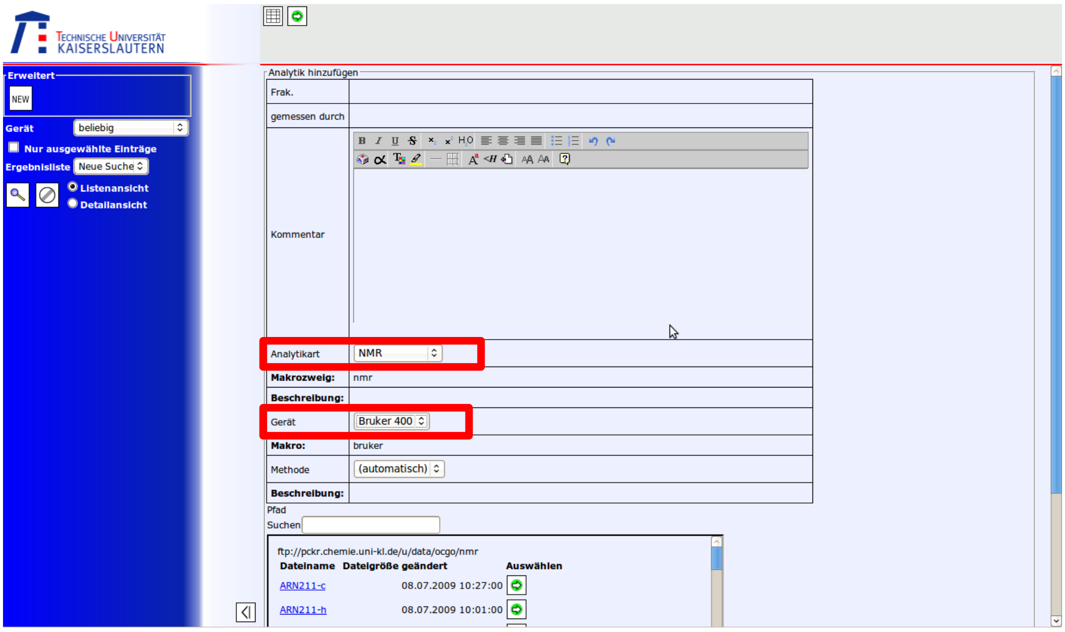


Abbildung 55: Analytikart und -gerät auswählen

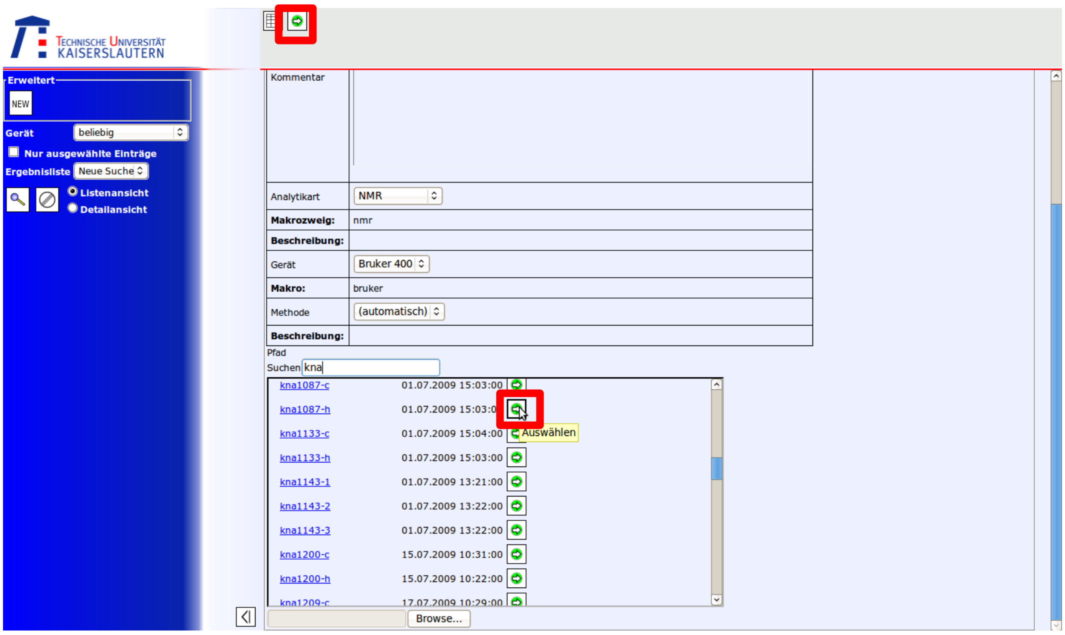


Abbildung 56: Suchen und Auswählen des Meßdatensatzes

Nach Bestätigung (Abbildung 56) wird die gewählte Datei oder Ordnerstruktur transferiert, eine Vorschaugrafik (Abbildung 57) erzeugt und die Rohdaten komprimiert in der Datenbank abgelegt. Lokal gespeicherte Einzeldateien können mit dem Browser auf den Server übertragen werden. Ordnerstrukturen muß der Nutzer zuvor in ein ZIP-Archiv umwandeln.

Automatische Auswertung der Daten

Daten mit einem passenden Treiber können nach dem Transfer automatisch ausgewertet werden, noch bevor der Nutzer eine manuelle Auswertung durchführt. Diese Auswertung besteht zum einen in der Erzeugung einer Vorschaugrafik, zum anderen können Signale im Spektrum gefunden, markiert und geeignet aufgelistet werden. Im Falle des gezeigten IR-Spektrums (Abbildung 57) kann der Nutzer die Daten z.B. direkt in Hintergrundinformationen zur Substanzcharakterisierung („supporting information“) einfügen, nur das CO_2-Artefakt bei 2361 cm^{-1} muß manuell aus der Liste entfernt werden.

Abbildung 57: Vorschaugrafik und Signalliste eines IR-Spektrums

Im folgenden soll der Prozeß der automatischen Auswertung erklärt werden: Die Rohdaten liegen in einem herstellerspezifischen Datenformat vor. Der Treiber liest daraus das Signal aus und speichert es als Liste von y-Werten. Diese wird mit angepaßten Steuerparametern an den Signalsuchalgorithmus („peak finder“) übergeben.

Auf der Suche nach markanten Signalen („peaks“) im Spektrum durchläuft der Suchalgorithmus dieses und bildet dabei einen gleitenden Durchschnitt. Die *Anzahl Datenpunkte*, d.h. die Größe des Bereichs für die Bildung des Durchschnitts wird mit einem Parameter im Treiber für das jeweilige Datenformat festgelegt. Liegt ein Datenpunkt über einem in Prozent angegebenen *Schwellenwert* über dem gleitenden Durchschnitt, so wird aus einer kleineren *Anzahl Datenpunkte* um den aktuell untersuchten das lokale Maximum gesucht und dieses als Peak gespeichert. Übersteigt die Anzahl Peaks eine festgelegte *Maximalanzahl*, so wird die absolute Intensität als Auswahlkriterium herangezogen. Dieses Verfahren liefert auch bei Spektren mit starkem Rauschanteil gute Erkennungsraten und erfordert weniger Rechenzeit als z.B. die Suche nach Nullstellen in einer numerischen Ableitung o.ä.

Die im vorangehenden Absatz aufgezählten Parameter sind erforderlich, um Charakteristika der spektroskopischen Techniken, z.B. Schärfe der Signale oder

Ausprägung der Nullinie zu berücksichtigen. In IR-Spektren sind häufig auch breitere Signale anzutreffen, z.B. bei Hydroxygruppen. Der Schwellenwert ist deshalb im gezeigten Beispiel auf 110 % festgelegt, der gleitende Durchschnitt wird über einen eher kleinen Bereich von 25 Datenpunkten gebildet. Das höchste Signal innerhalb von 6 Datenpunkten wird als Peak registriert. Für das in Abbildung 58 gezeigte NMR-Spektrum mit ausgeprägter Nullinie muß ein Signal 130 % über einem gleitenden Durchschnitt von 500 Datenpunkten liegen.

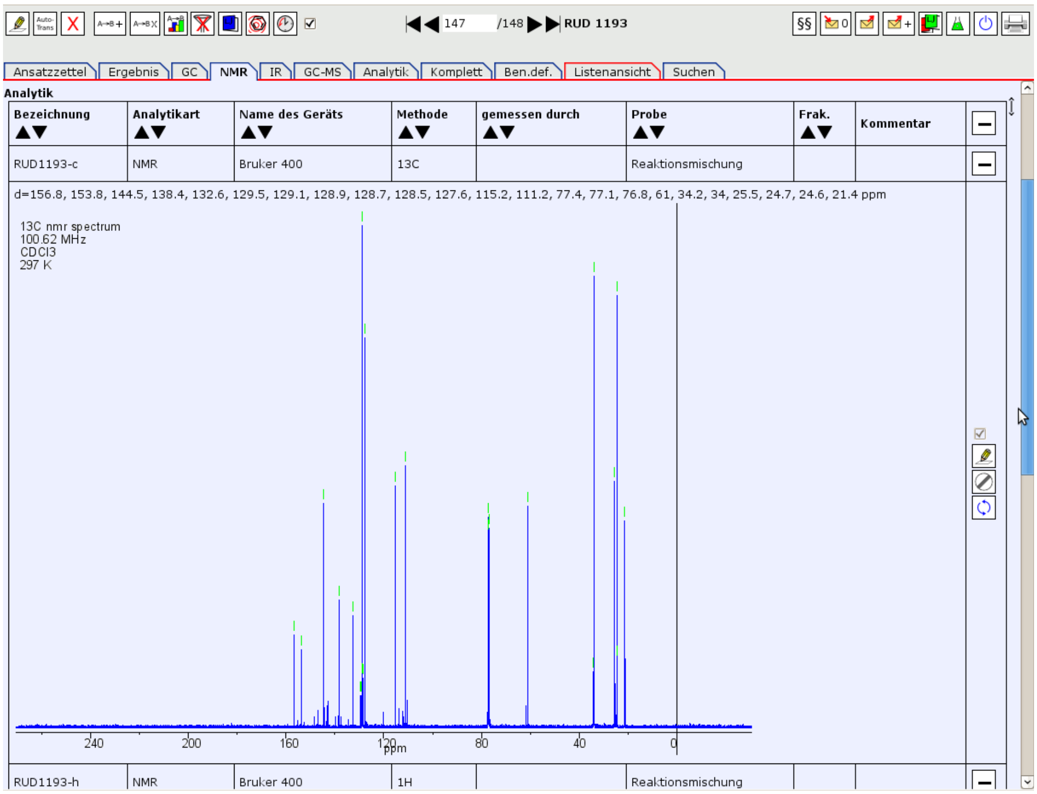


Abbildung 58: Vorschaugrafik und Signalliste eines ^{13}C-NMR-Spektrums

Bei GC-MS-Spektren können zu den Signalen im Chromatogramm (Abbildung 59) direkt die zugehörigen Massenspektren als zusätzliche Vorschaugrafiken erzeugt werden. Es ist dann möglich, in den Bildern (Chromatogramm, mehrere Massenspektren) per Mausklick zu blättern.

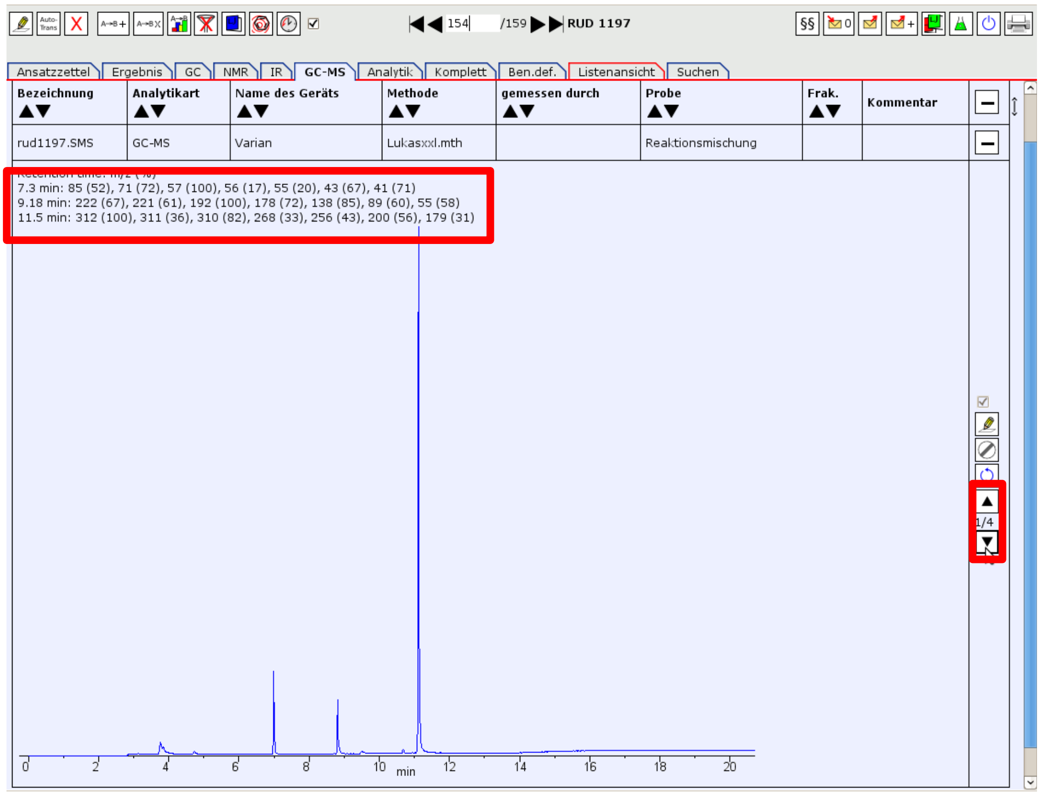


Abbildung 59: Chromatogramm und Signalliste eines GC-MS-Spektrums

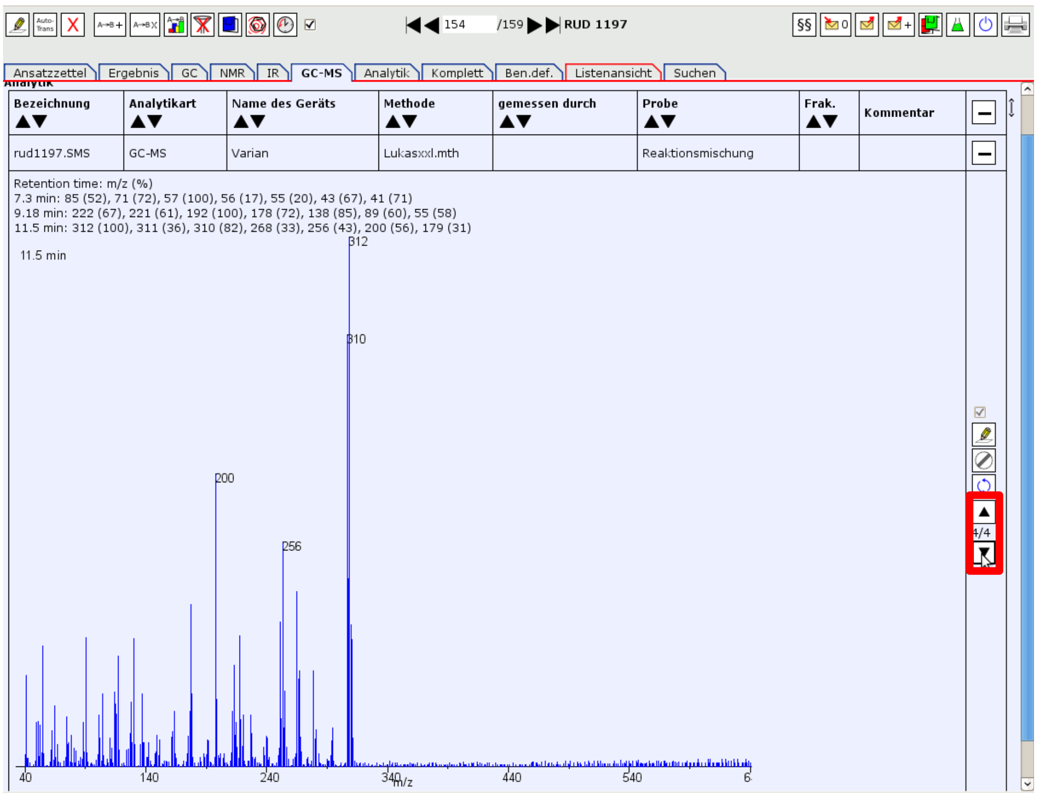


Abbildung 60: Massenspektrum bei der Retentionszeit 11.5 min

Die Liste der Signale ist in diesem Fall eine Liste von Retentionszeiten, zu denen die 7 höchsten Massenpeaks (mit auf den Basispeak bezogenen Intensitäten) aufgelistet sind.

Der Nutzer kann die Daten aus dieser Liste direkt in Hintergrundinformationen zur Substanzcharakterisierung einfügen, eine manuelle Auswertung ist nur erforderlich, falls Spurenmengen im Chromatogramm analysiert werden sollen, oder wenn die Intensität des Molpeaks in einem Spektrum sehr gering ist und dieser in der Liste fehlt.

Durch die vorgestellten Funktionen werden die Anwender des Elektronischen Laborjournals stark entlastet, gerade bei der routinemäßigen Charakterisierung von Substanzen, z.B. bei der Untersuchung der Anwendungsbreite eines neuen Verfahrens. Viele der in den Unterkapiteln 7.4-7.9 (S. 175ff.) aufgeführten Daten wurden durch diese maschinellen Auswertungstechniken gewonnen.

Automatischer Transfer

Dateien oder Meßdatensätze, die nach dem Schema [Laborjournal][Nummer][weiterer Text] benannt sind, können auch automatisch transferiert werden. Dazu fügen Nutzer im Bereich *Analytik* des Einstellungsdialogs Geräteklassen einem oder mehreren Profilen hinzu (Abbildung 61).

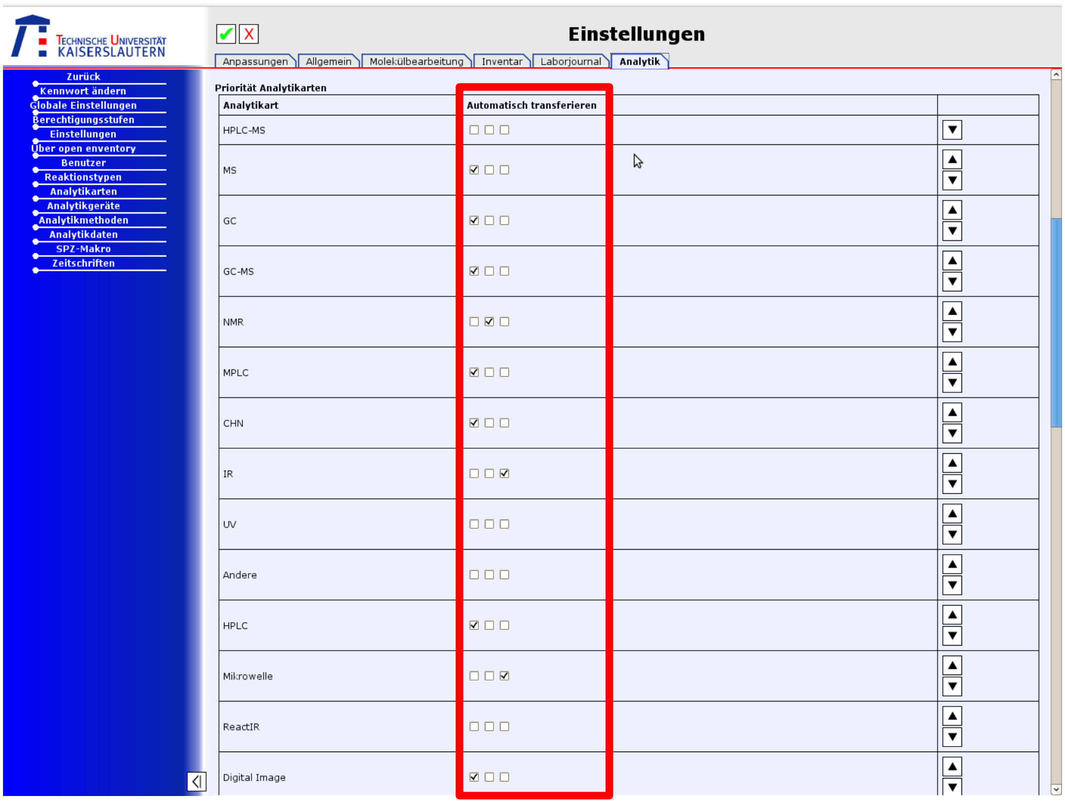


Abbildung 61: Einrichtung der Transferprofile

Der Zugriff auf die Profile erfolgt dann im Laborjournal (Abbildung 62). Die Liste der abzufragenden Geräte wird als Tooltip angezeigt.

Abbildung 62: Automatische Übertragung von Analytikdaten

Der automatische Transfer von Spektren entlastet den Anwender gerade bei Reihenversuchen erheblich und stellt sicher, daß keine Spektren übersehen und nicht ausgewertet werden.

Auswertung und Abgleich mit der Datenbank

Die Auswertung der Analytikdaten erlaubt Rückschlüsse auf die chemische Struktur und die Reinheit der isolierten Produkte. Trotz aller Mechanismen zur automatischen Spektrenauswertung (siehe S. 95) ist es häufig erforderlich, Analytikdaten manuell unter Verwendung lokal installierter Spezialsoftware auszuwerten, z.B. zur Zuordnung von Signalen zu Atomen oder funktionellen Gruppen in der betrachteten Struktur. Am Beispiel eines Kernresonanzspektrums läßt sich demonstrieren, wie dieser Vorgang mit Hilfe des Elektronischen Laborjournals abgebildet wird.

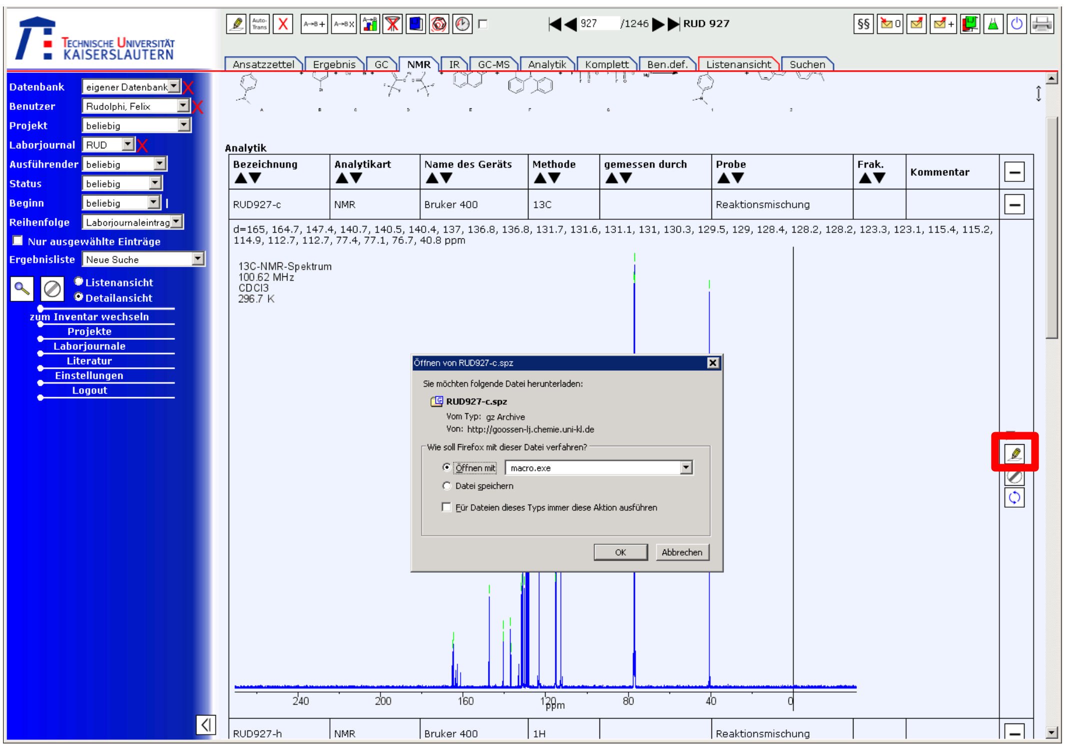


Abbildung 63: Beginn der Bearbeitung

Alle Dateien zu einem Meßdatensatz werden komprimiert in der Datenbank gespeichert. Durch die Funktion *Daten zur Bearbeitung herunterladen* wird eine Archivdatei auf den lokalen Computer transferiert (Abbildung 63). Diese Datei enthält neben den Rohdaten und ggf. zuvor vorgenommen Bearbeitungen auch die Strukturformel des Produkts. Dazu kommen Daten für den späteren Transfer zurück in die Datenbank, d.h. die Session-ID und der Primärschlüssel des Datensatzes.

Die Bearbeitung erfolgt wie bei lokal gespeicherten Spektren (Abbildung 64).

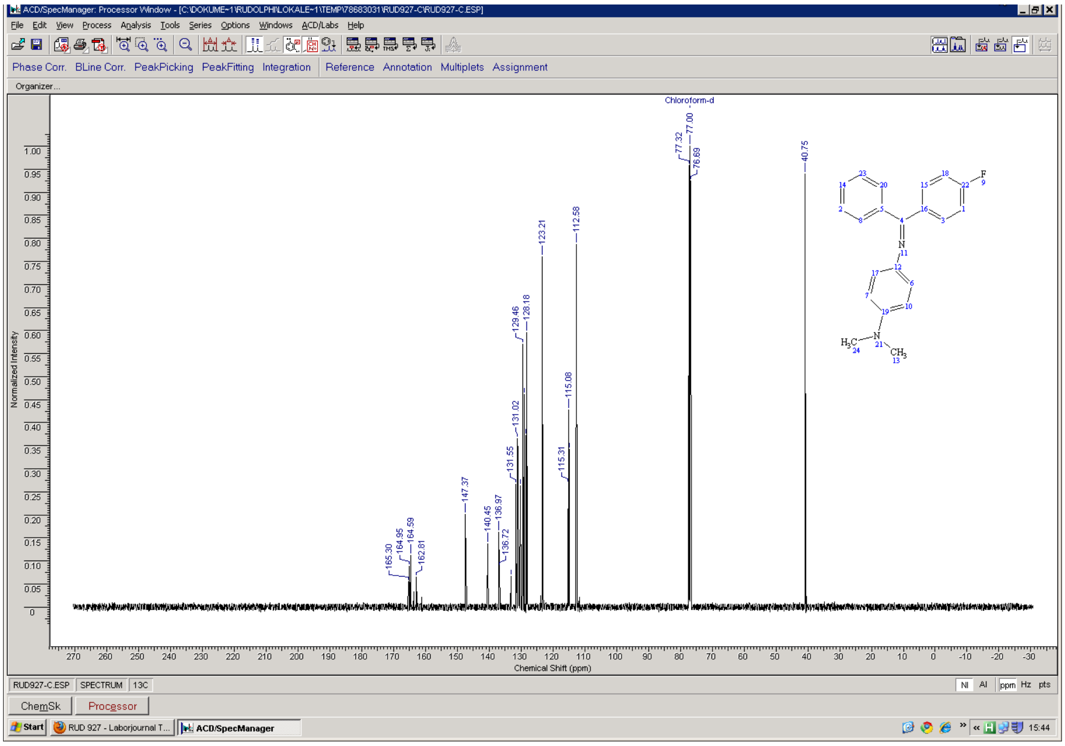


Abbildung 64: Bearbeitung in externer Spektroskopiesoftware

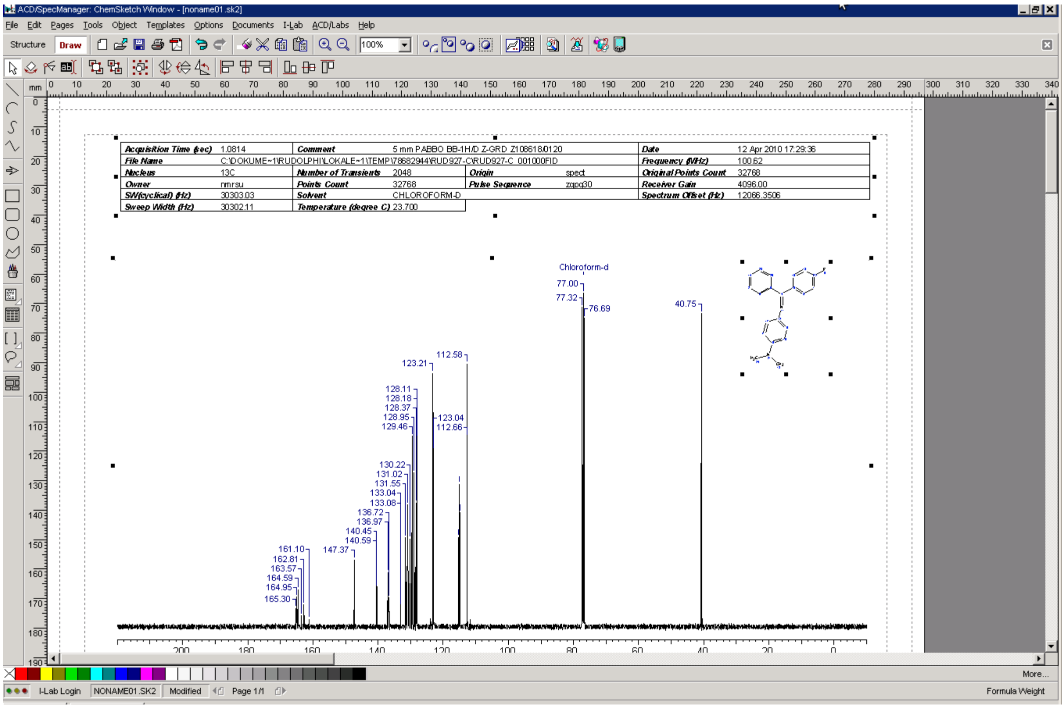


Abbildung 65: Kopieren der Berichtsgrafik in die Zwischenablage

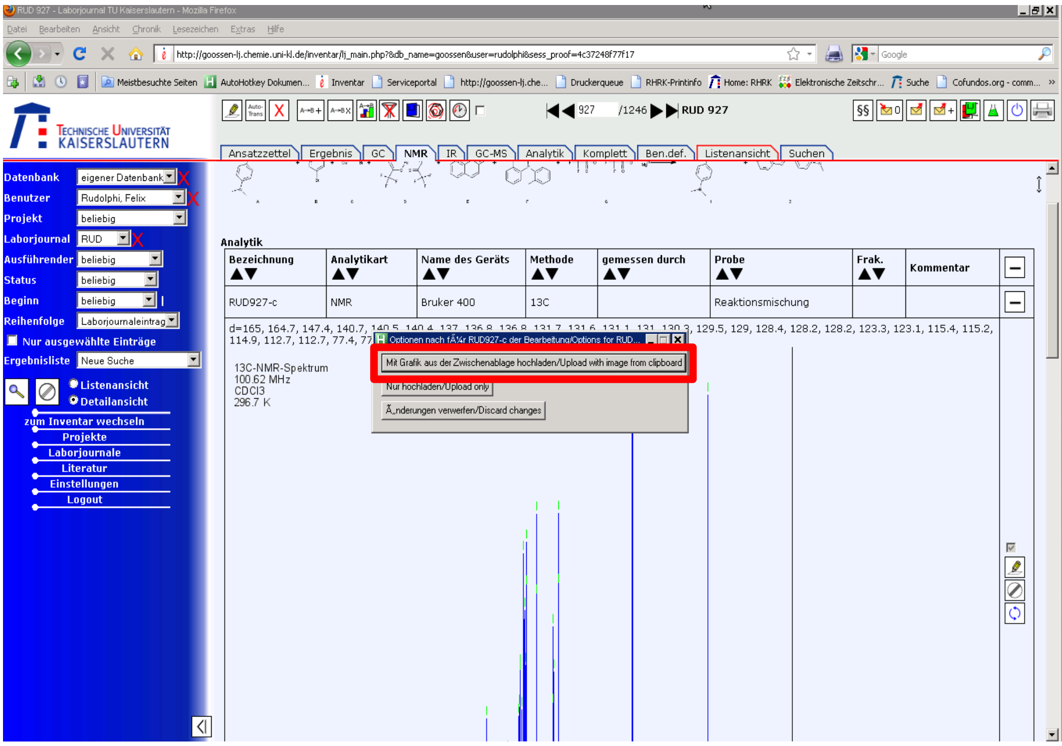


Abbildung 66: Transfer in die Datenbank

Nach Abschluß der Bearbeitung werden die geänderten Daten wieder in die Datenbank transferiert (Abbildung 66).

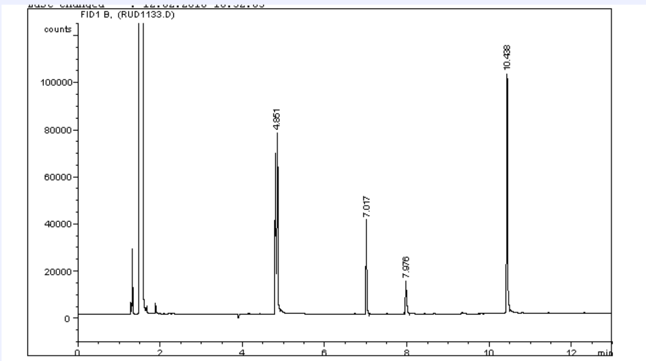
Funktionen zur Arbeit mit Chromatogrammen

Im Forschungsgebiet Methodenentwicklung und -optimierung ist die Zielstruktur einer Modellreaktion i.d.R. bereits bekannt, und das Forschungsziel ist die Optimierung hinsichtlich der Ausbeute. Zu diesem Zweck werden Gas- oder Hochdruck-Flüssigchromatogramme (GC/HPLC) zahlreicher Reaktionsmischungen gemessen und die Signalflächen der Reaktionskomponenten (Produkte, Startmaterialien) mit jener eines beigefügten internen Standards verglichen.

Die Signale werden in diesem Fall direkt nach der Messung durch das Gerät gesucht und integriert. Die Ausbeute Y einer Reaktion gibt an, welcher Teil der theoretisch realisierbaren Produktmenge unter den Reaktionsbedingungen entstanden ist, und läßt sich nach folgender Formel berechnen:

$Y = \frac{m_{Std} \cdot f_{Std} \cdot A_{Prd}}{n_{Prd} \cdot M_{Prd} \cdot f_{Prd} \cdot A_{Std}} \cdot 100\,\%$ mit der Masse an zugesetztem Standard m_{Std}, der theoretischen Ausbeute $n_{Prd} \cdot M_{Prd}$, den experimentell bestimmten Responsefaktoren f (wobei f_{Std}=1 gesetzt wird) und den Signalflächen A.

Der Nutzer ordnet den Komponenten der Reaktion die jeweiligen Signale zu (Abbildung 67). Das System berechnet daraufhin automatisch die Ausbeuten bzw. die verbleibenden Eduktmengen und speichert die Retentionszeiten der Verbindungen zur verwendeten Meßmethode.



RetTime	Area %	Tetradecan	Produkt 1	Cyclohexanamine, N-(phenylmethylene)-	4-Methylbenzophenone	Aus Reaktion RUD965	4-Bromtoluol	Copper(I) bromide	Palladium(II)-1,1,1,5,5,5-hexafluoracetylacetonat	1,10-Phenanthrolin	1,1'-Bis-(diphenylphosphino
Löschen		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.81	20.45	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.85	28.32	☐	☐	☐	☐	☐	☑	☐	☐	☐	☐
7.02	11.66	☑	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7.98	6.14	☐	☐	☑	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10.44	33.42	☐	☑	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Abbildung 67: Zuordnung von Signalen im Chromatogramm

Als Hilfe bei der Zuordnung unbekannter Signale erscheint beim Überstreichen eines Signals mit dem Mauszeiger einer Liste bereits zuvor zugeordneter Strukturen, die bei der jeweiligen Meßmethode eine ähnliche Retentionszeit hatten (Abbildung 68). Dazu werden molare Masse und – falls bekannt – der Siedepunkt angezeigt, weil diese physikalischen Größen häufig mit der Retentionszeit korrelieren. Dadurch wird dem Nutzer die Zuordnung erleichtert, wenngleich dieses Hilfsmittel keine Reinisolierung oder wenigstens ein nachgeschaltetes Massenspektrometer ersetzen kann.

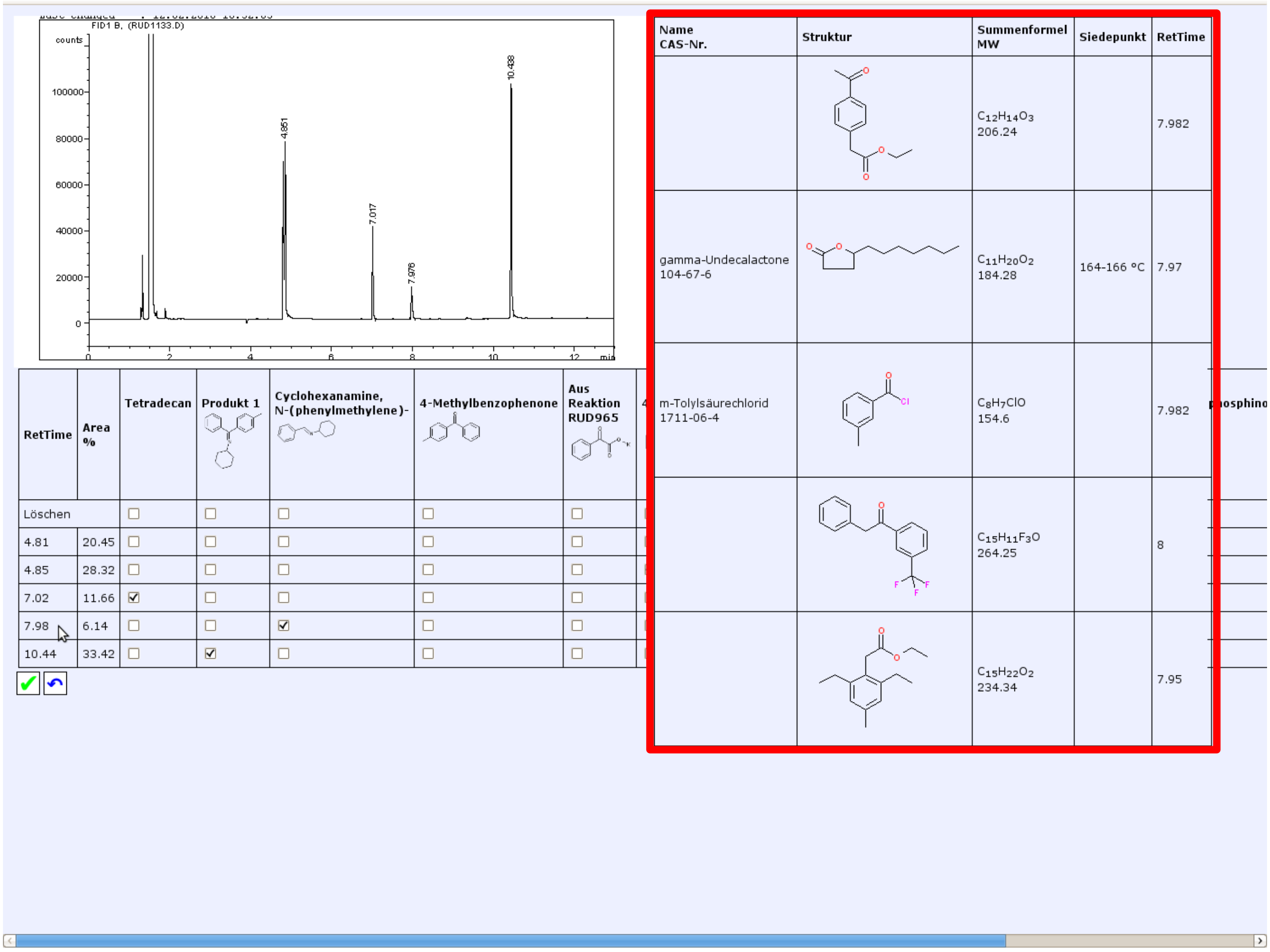


Abbildung 68: Strukturen mit ähnlichen Retentionszeiten

Bei nachfolgenden Experimenten reicht i.d.R. ein Mausklick, um auf Basis der gespeicherten Daten die Auswertung vollkommen automatisch durchzuführen (Abbildung 69).

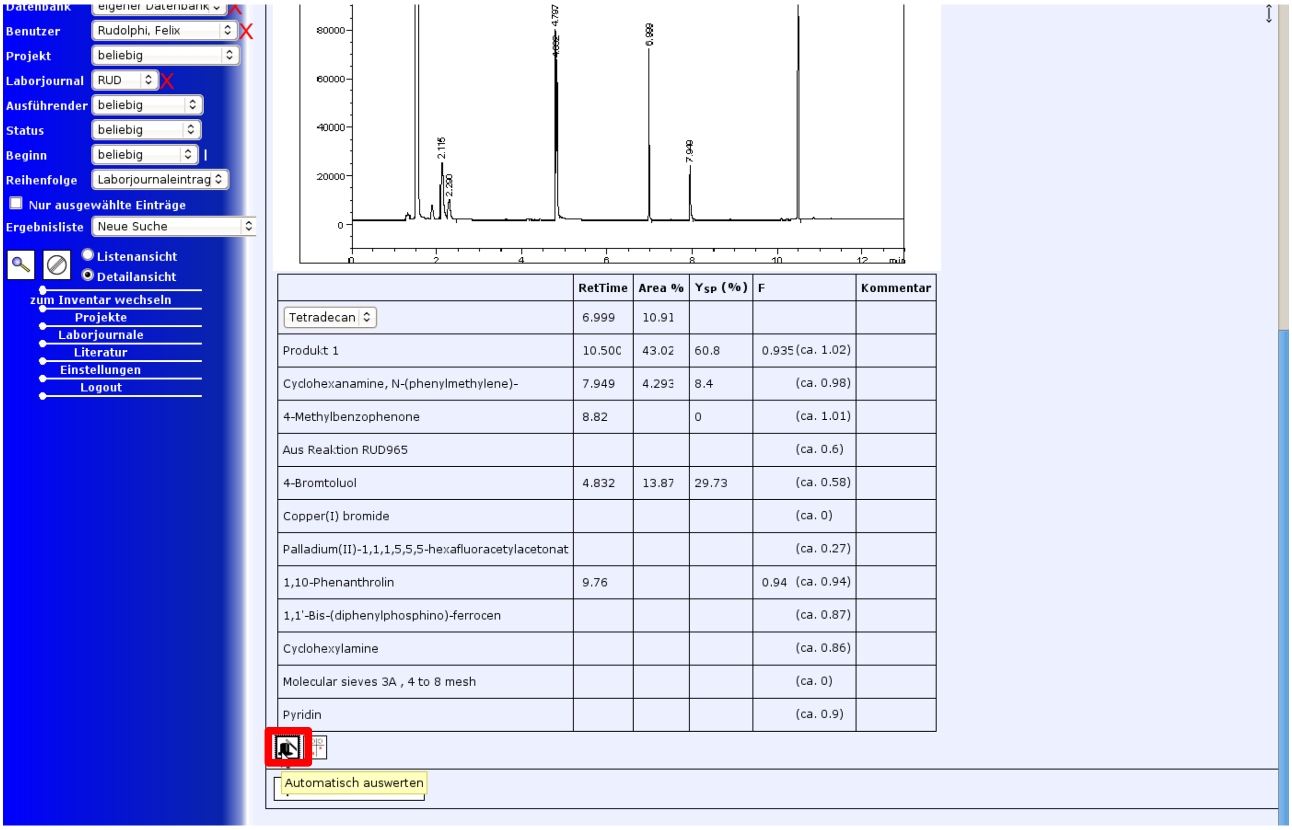


Abbildung 69: Automatische Auswertung von Chromatogrammen

3.4.5. Versionierung

Eine wesentliche Anforderung an Elektronische Laborjournale ist die Möglichkeit, Änderungen nachvollziehbar zu dokumentieren. Zu diesem Zweck ist es möglich, den aktuellen Stand eines Eintrags unveränderlich zu konservieren (Abbildung 70).

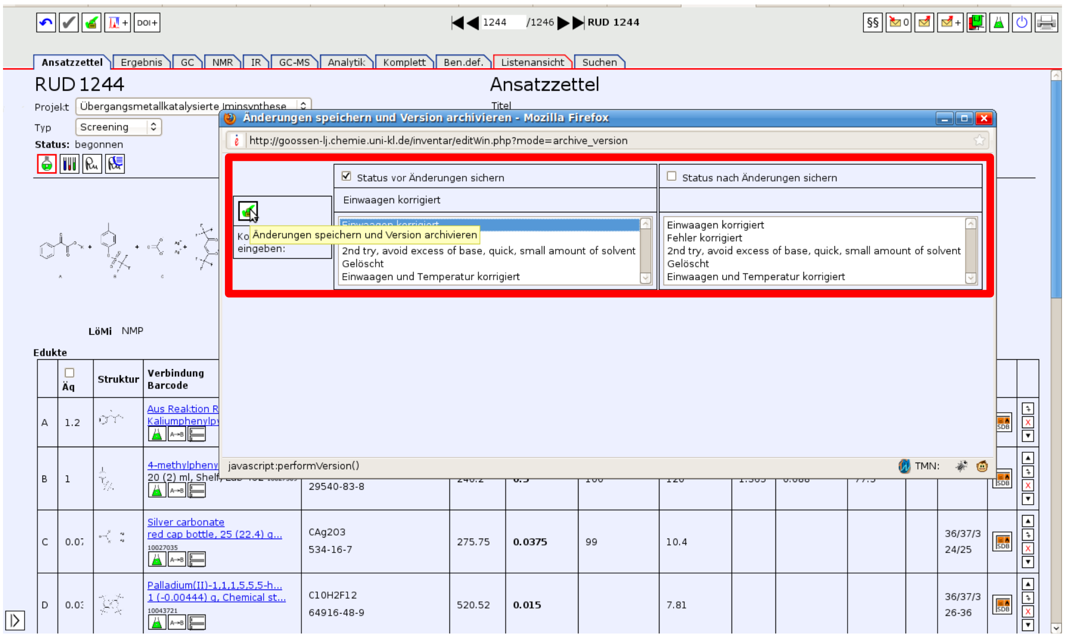


Abbildung 70: Sichern eines Snapshots

Die früheren Versionen einer Reaktion, Datum und Ersteller sowie der zugehörige Kommentar lassen sich in einem Menü ansehen (Abbildung 71). Auf Wunsch wird die vorherige Version zurückgespielt, der bestehende Status wird zuvor als weiterer Snapshot gesichert.

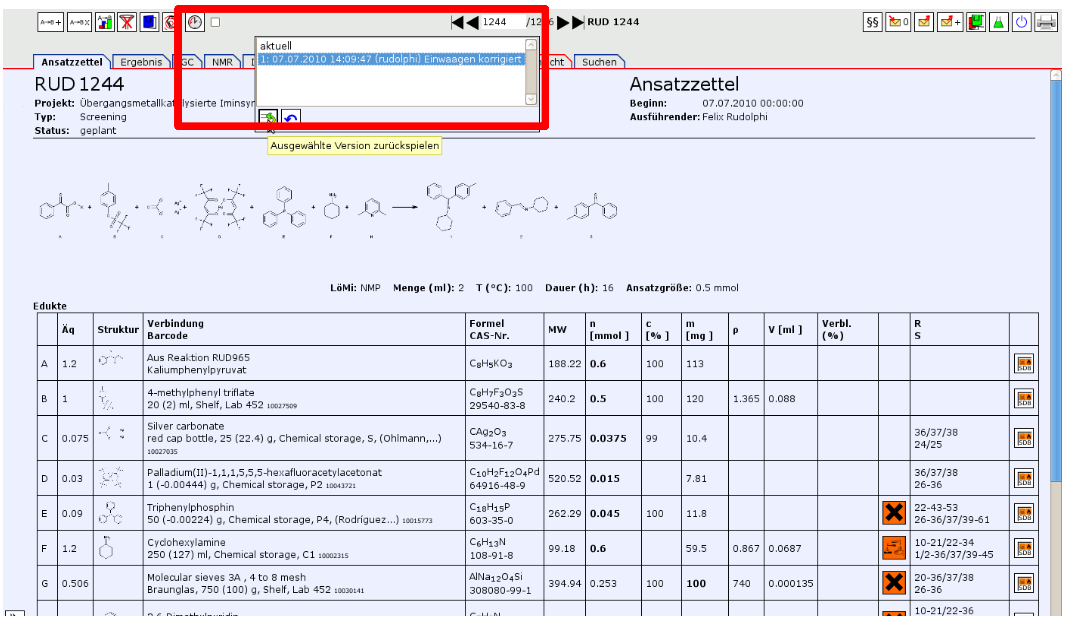


Abbildung 71: Betrachten und zurückspielen früherer Versionen einer Reaktion

Beim Löschen einer Reaktion sowie nach einer späteren Änderung (falls ein entsprechendes Zeitlimit gesetzt ist) wird der vorhergehende Stand automatisch gesichert.

3.4.6. Suchfunktion

Ein entscheidender Vorteil Elektronischer Laborjournale gegenüber handschriftlich geführten ist die Möglichkeit, in den Reaktionsgleichungen nach chemischen Strukturen und in den Versuchsbeschreibungen, Beobachtungen und Kommentaren nach Schlüsselwörtern zu suchen.

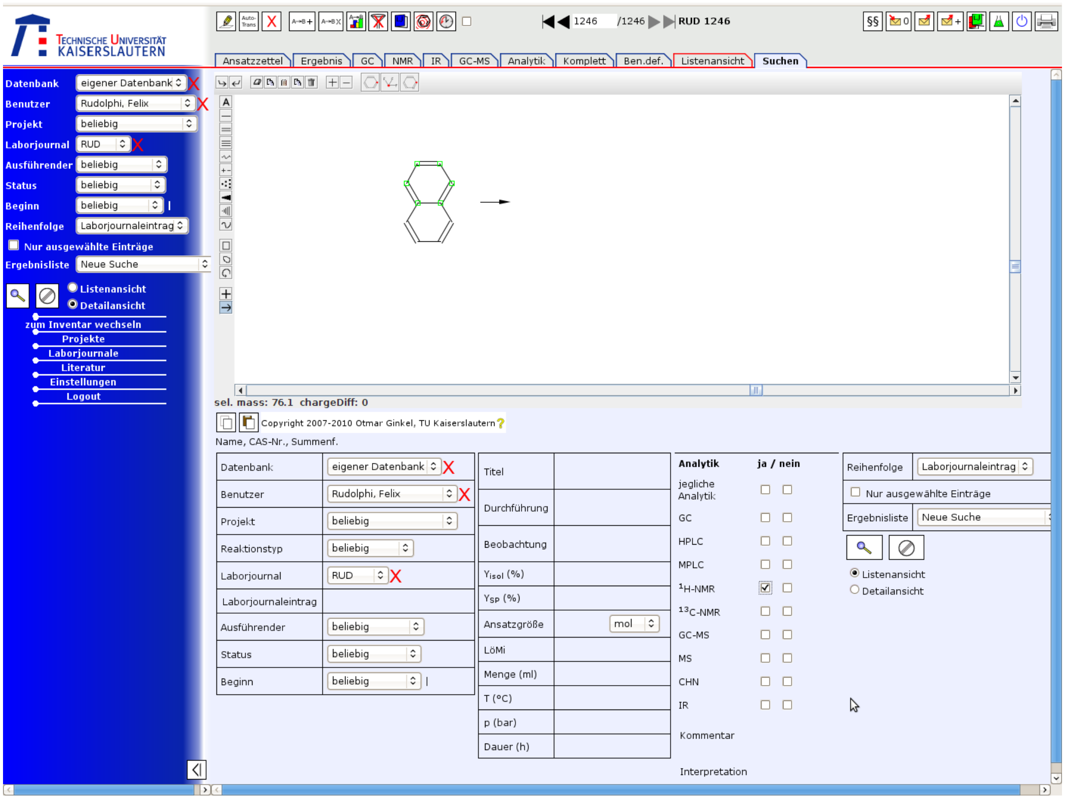


Abbildung 72: Kriterien für die Suche nach Reaktionen

Ebenfalls möglich ist die Eingrenzung nach verfügbaren Spektren, Reaktionsbedingungen oder der Ansatzgröße. Dabei können entweder einzelne Laborjournale, Projekte oder auch der Gesamtbestand durchsucht werden (Abbildung 72-73).

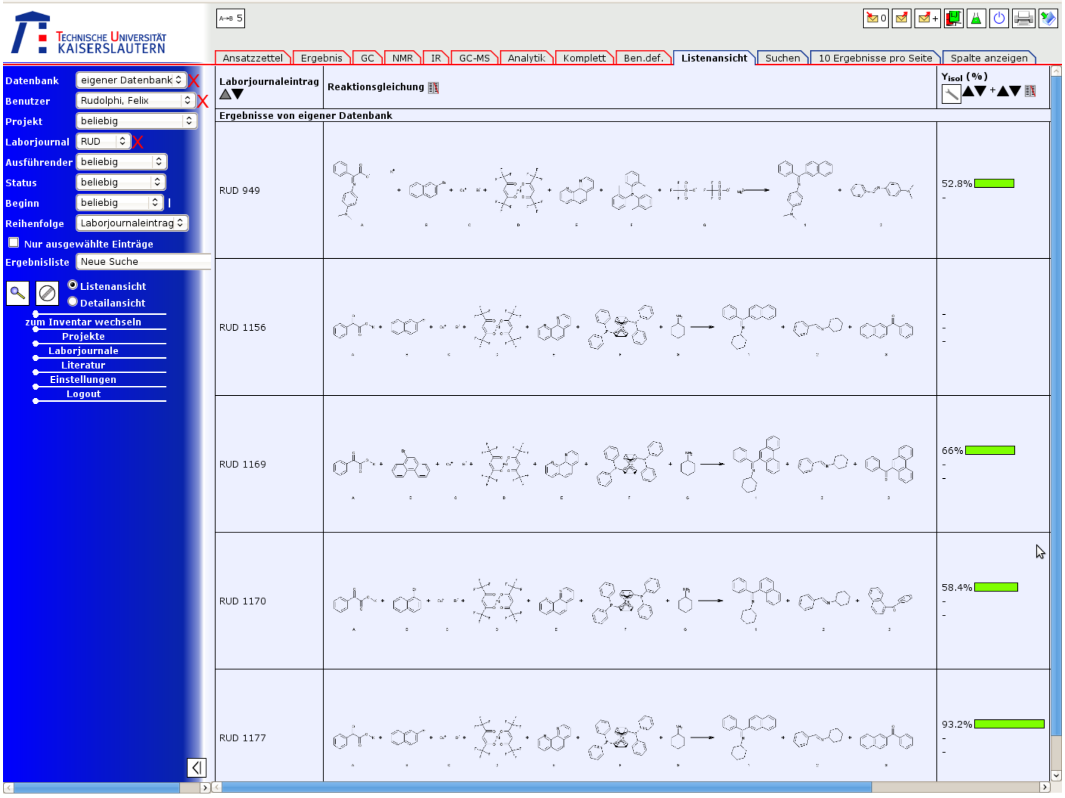


Abbildung 73: Suchergebnisse

Zusätzlich wird bei Steuerelementen mit Strukturformeln eine Schaltfläche angezeigt (Abbildung 74), die eine Liste aller Reaktionen mit dieser Struktur (Abbildung 75) aufruft.

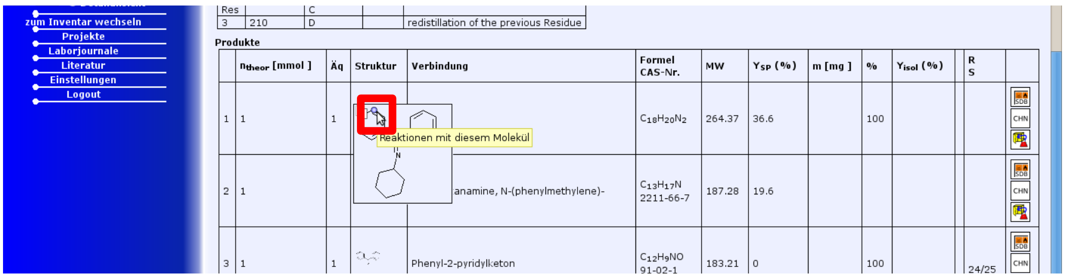


Abbildung 74: Schnellsuche in der Reaktionsdatenbank

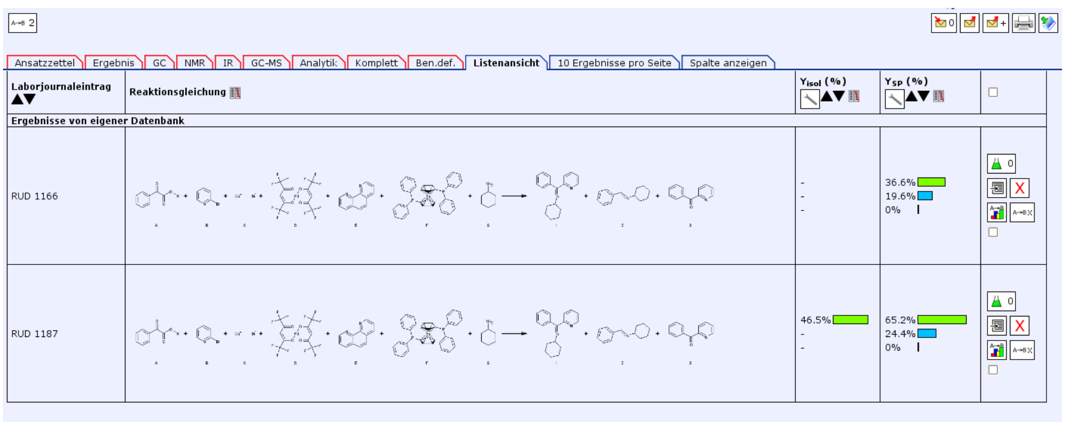


Abbildung 75: Suchergebnisse

3.4.7. Reihenversuche

Um aus dem Elektronischen Laborjournal ein leistungsfähiges Werkzeug für die organisch-chemische Methodenentwicklung zu machen, muß das Programm die Arbeit mit Versuchsreihen optimal unterstützen.

Reaktion kopieren

Der erste Schritt dazu ist die Erstellung von Reihenversuchen. Es wird eine Reaktion als Prototyp ausgewählt. In der Liste (Abbildung 76-77) werden Kopien mit geänderten Parametern vorbereitet, um dann den Einfluß dieser Stellgrößen auf Ausbeute oder Selektivität zu untersuchen:

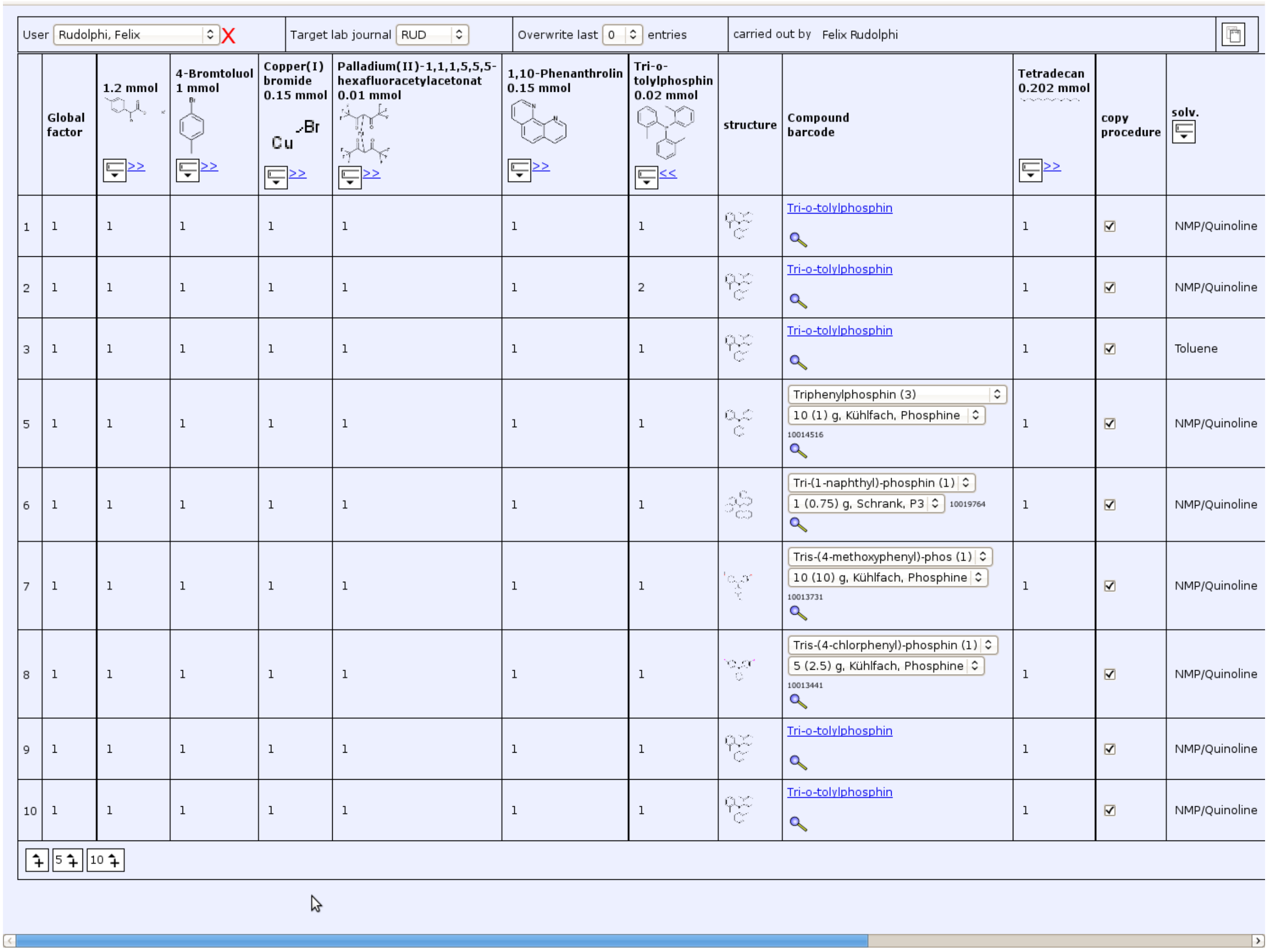
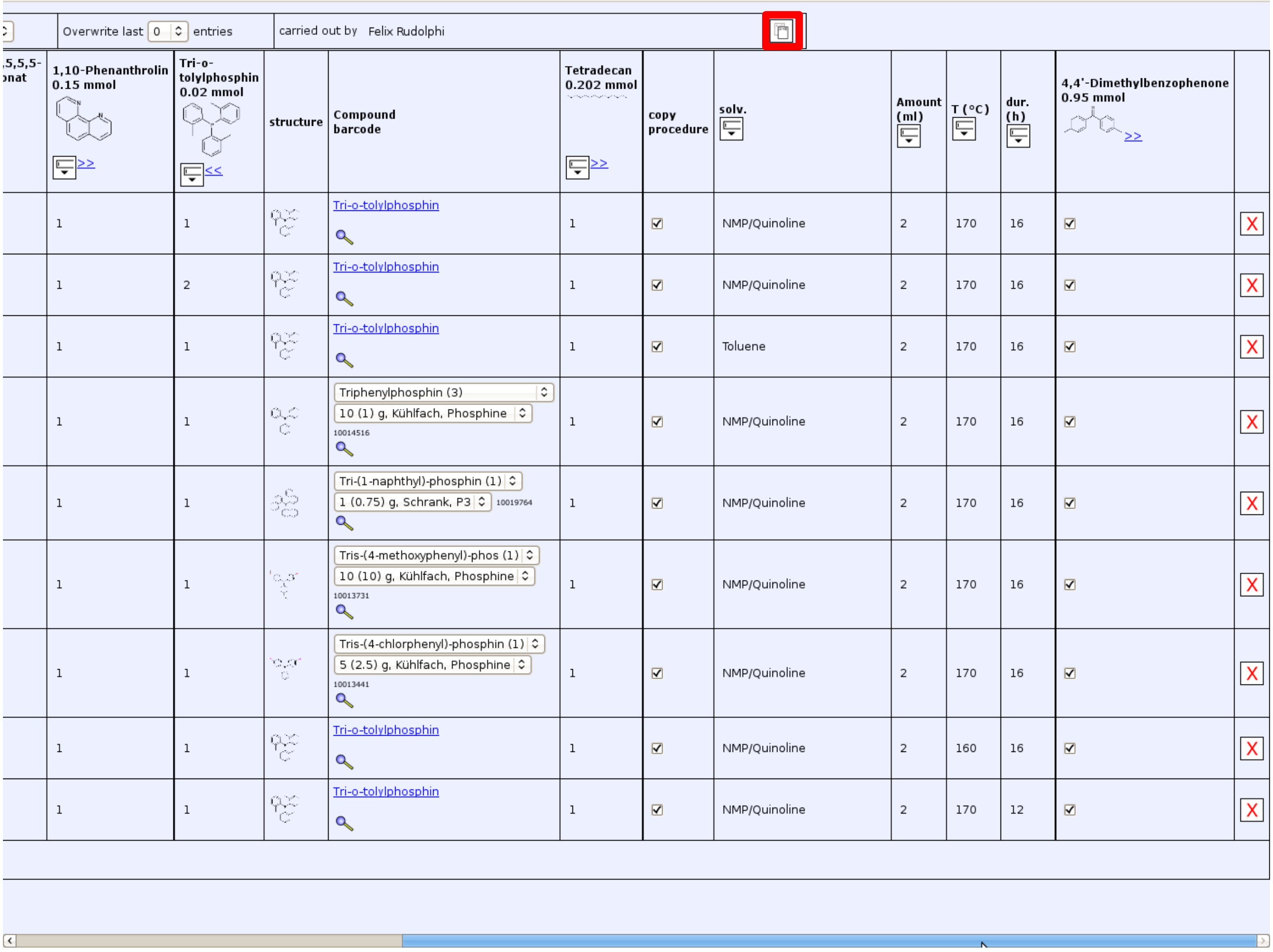


Abbildung 76: Änderung der Stöchiometrie der Startmaterialien bzw. Scale-up; Verwendung anderer Edukte oder Katalysatoren


Overwrite last 0 entries | carried out by Felix Rudolphi

,5,5,5-onat	1,10-Phenanthrolin 0.15 mmol	Tri-o-tolylphosphin 0.02 mmol	structure	Compound barcode	Tetradecan 0.202 mmol	copy procedure	solv.	Amount (ml)	T (°C)	dur. (h)	4,4'-Dimethylbenzophenone 0.95 mmol	
	1	1		Tri-o-tolylphosphin	1	☑	NMP/Quinoline	2	170	16	☑	X
	1	2		Tri-o-tolylphosphin	1	☑	NMP/Quinoline	2	170	16	☑	X
	1	1		Tri-o-tolylphosphin	1	☑	Toluene	2	170	16	☑	X
	1	1		Triphenylphosphin (3); 10 (1) g, Kühlfach, Phosphine; 10014516	1	☑	NMP/Quinoline	2	170	16	☑	X
	1	1		Tri-(1-naphthyl)-phosphin (1); 1 (0.75) g, Schrank, P3; 10019764	1	☑	NMP/Quinoline	2	170	16	☑	X
	1	1		Tris-(4-methoxyphenyl)-phos (1); 10 (10) g, Kühlfach, Phosphine; 10013731	1	☑	NMP/Quinoline	2	170	16	☑	X
	1	1		Tris-(4-chlorphenyl)-phosphin (1); 5 (2.5) g, Kühlfach, Phosphine; 10013441	1	☑	NMP/Quinoline	2	170	16	☑	X
	1	1		Tri-o-tolylphosphin	1	☑	NMP/Quinoline	2	160	16	☑	X
	1	1		Tri-o-tolylphosphin	1	☑	NMP/Quinoline	2	170	12	☑	X

Abbildung 77: Veränderte Reaktionsbedingungen, Einfügen der Kopien

Zum Abschluß wird der Vorgang bestätigt und die Kopien werden in das gewählt Laborjournal eingefügt.

Reaktionen automatisiert vergleichen

Bei der späteren Auswertung der Versuchsreihen müssen die einzelnen Versuche genau verglichen werden, um den Einfluß der Änderungen auf Ausbeute und Selektivität beurteilen zu können. Gerade nach längerer Zeit stellt dies eine aufwendige und fehleranfällige Tätigkeit dar. Als Erleichterung wurde eine Funktion geschaffen, die diese Aufgabe automatisch durchführt, wobei ausschließlich Änderungen der Startmaterialien und der Versuchsbedingungen erfaßt werden, nicht aber Änderungen hinsichtlich der Durchführung oder als Text eingegebene Beobachtungen.

Dazu wird im ersten Schritt eine Referenzreaktion definiert, die auch bei weiteren Suchanfragen aktiv bleibt (Abbildung 78, obere Markierung).

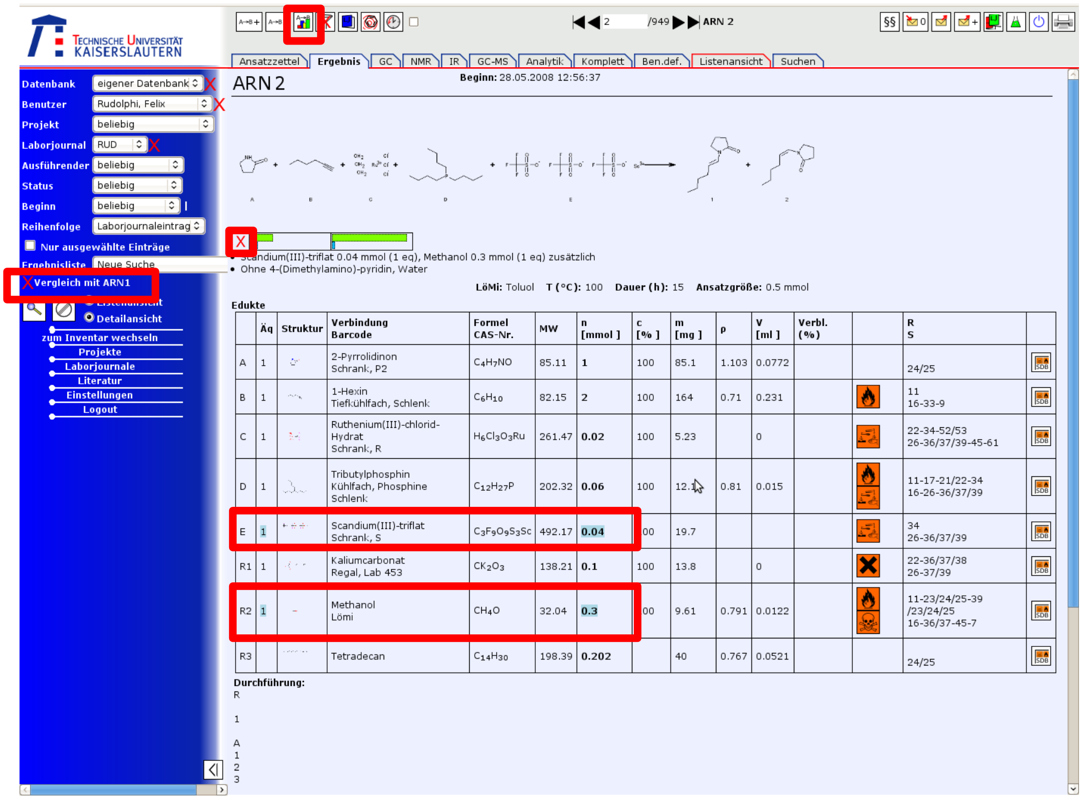


Abbildung 78: Reaktionsvergleich im Detailmodus

In Detail- (Abbildung 78) und Listenansicht (Abbildung 79) werden nun die Produktausbeuten, verglichen mit der Referenzreaktion und eine Liste der erkannten Änderungen angezeigt. Ferner werden diese Änderungen farblich hervorgehoben. Die Reihenfolge der Startmaterialien spielt dabei keine Rolle. Mengenabweichungen werden berücksichtigt, wenn sie 5 % übersteigen.

Wird eine Struktur nicht gefunden, so wird versucht, über eine ähnliche chemische Zusammensetzung zueinander gehörige Strukturen zu finden, z.B. beim Screening verschiedener Phosphine.

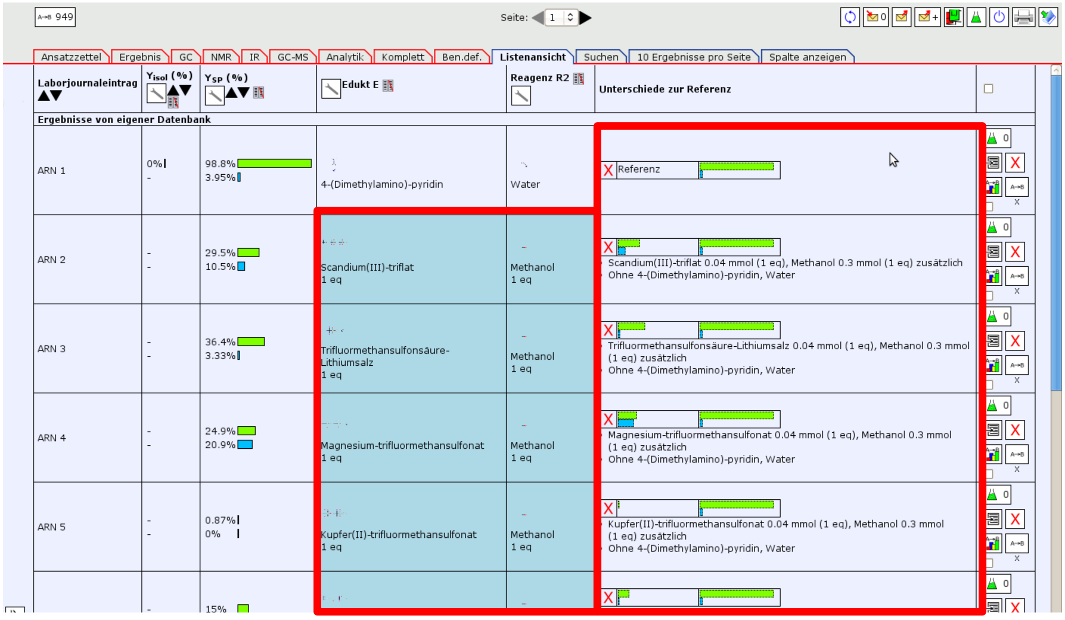


Abbildung 79: Reaktionsvergleich in der Listenansicht

Bei mehr als 8 Abweichungen wird davon ausgegangen, daß Reaktionen keine Ähnlichkeit mehr aufweisen, der Befund lautet „Grundsätzlich verschieden“.

3.4.8. Projektverwaltung

Die Organisation der Experiment in Projekten dient mehreren Zwecken:

- dem schnellen und zielgerichteten Suchen in der Reaktionsdatenbank,
- der Bereitstellung einer Literatursammlung (vgl. Kapitel 3.4.9, S. 115) und
- bei Projekten mit vertraulichen Informationen der Zugriffskontrolle. In diesem Fall ist der Zugriff auf Projektmitglieder und Administratoren beschränkt.

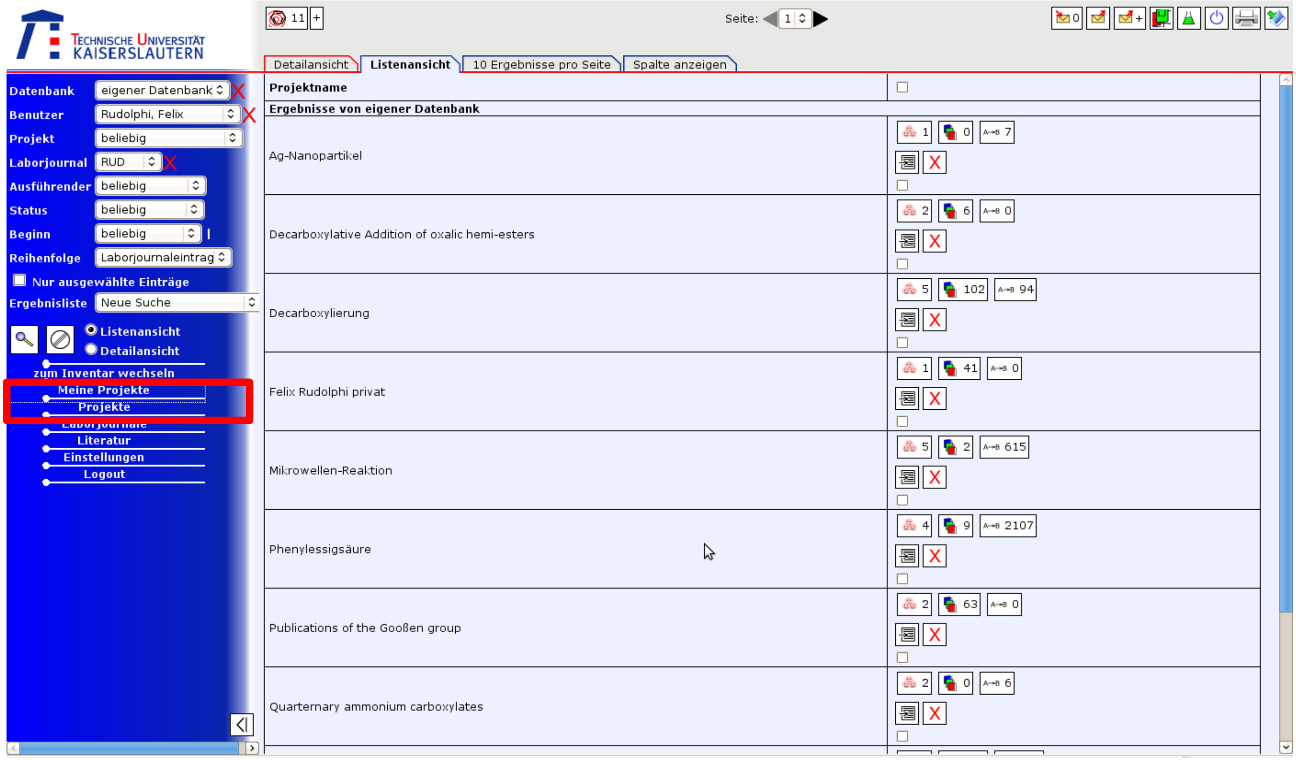


Abbildung 80: Liste der Projekte

Die Liste der eigenen oder aller Projekte kann im Laborjournal aufgerufen werden (Abbildung 80). Neben dem Namen des Projekts wird angezeigt, wieviele Mitarbeiter und Literaturstellen dem Projekt zugeordnet wurden sowie die Zahl der zugehörigen Experimente. Durch Anklicken der Zahl kann die jeweilige Liste aufgerufen werden.

Nach Wechsel in die Detailansicht (Abbildung 81) werden der Name, Beginn und aktueller Status sowie die Liste der Projektmitglieder angezeigt. Durch Hinzufügen von Remotebenutzern (vgl. Kapitel 3.2.3, S. 61) zu einem Projekt können die zugehörigen Reaktionen und die Literatur auch für die Benutzer anderer Datenbanken freigegeben werden. Das Aktivieren der Funktion *Reaktionen nur für Mitglieder sichtbar* verbirgt die Reaktionen vor Nutzern, die dem Projekt nicht zugeordnet sind. Für Administratoren gilt diese Beschränkung nicht.

Nach diesen Verwaltungsfunktionen folgen Listen mit Literatur zum Projekt generell und zu den zugehörigen Reaktionen.

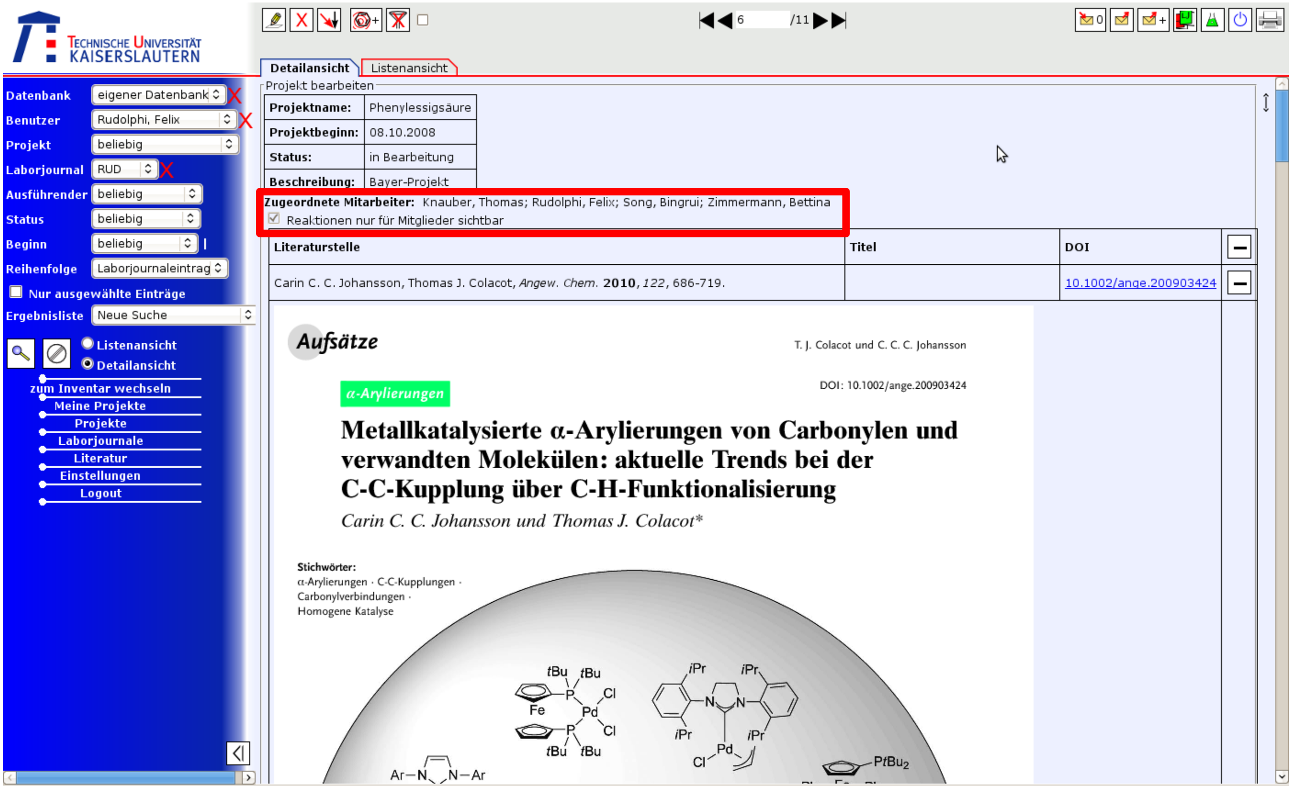


Abbildung 81: Detailansicht eines Projekts

3.4.9. Literaturverwaltung

Das Einfügen von Literaturstellen (Abbildung 82) zu Projekten erlaubt es neuen Projektmitgliedern, sich schnell und ohne neue Literaturrecherche in ein Thema einzuarbeiten. Bei einer Reaktion kann eingefügte Literatur helfen, die Gedankengänge des Experimentators nachzuvollziehen oder Spektren mit Referenzdaten zu vergleichen. Das System erlaubt dem Nutzer zudem, nach den Vorgaben der wichtigsten Fachjournale formatierte Literaturzitate aus dem Browser in die Zwischenablage zu kopieren, um diese direkt in Manuskripte zu übernehmen.

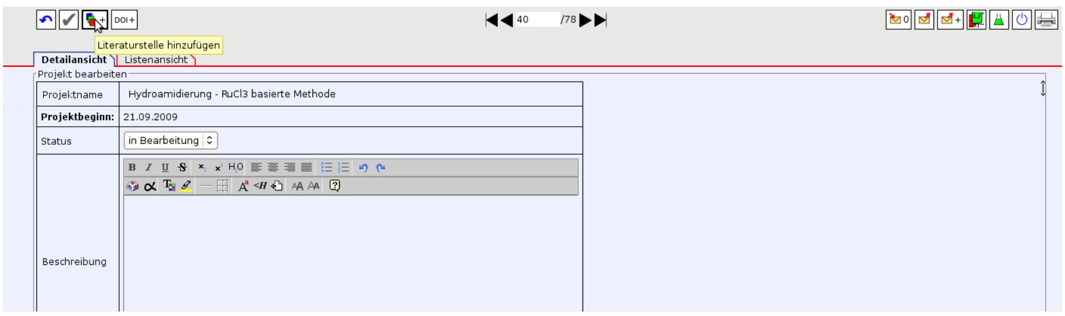


Abbildung 82: Auf der Projektseite aktiviert man den Bearbeitungsmodus und wählt „Literaturstelle hinzufügen“.

Es öffnet sich ein Fenster (Abbildung 83), in dem man zunächst das Journal aus der Liste der bestehenden auswählt oder durch Eingabe eines Namens und einer Abkürzung ein neues Journal erzeugt.

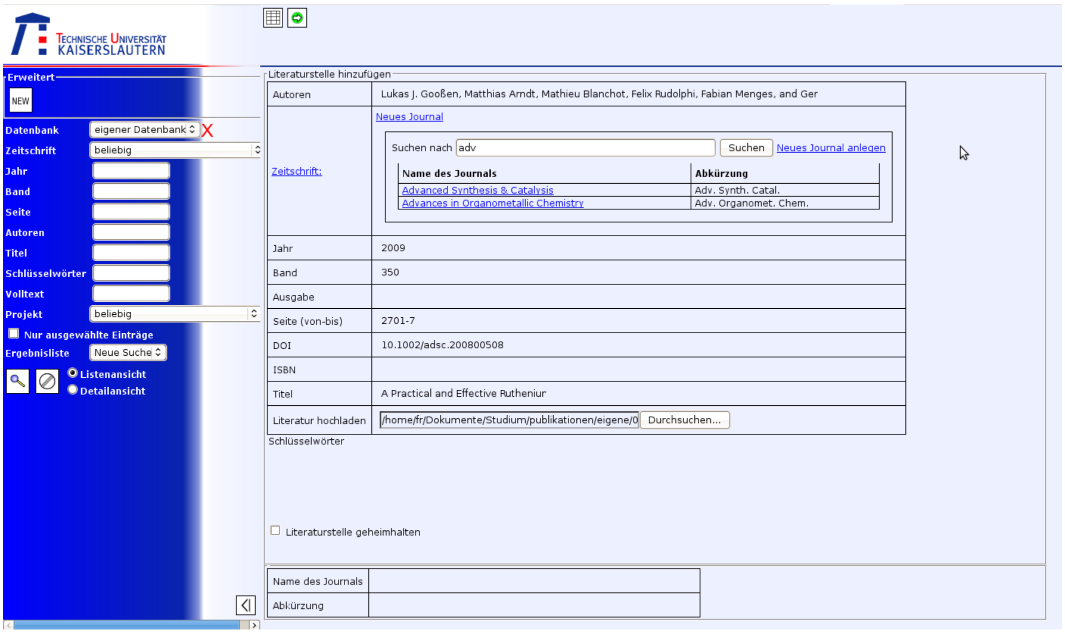


Abbildung 83: Daten zur neuen Literaturstelle eingeben oder einen bestehenden Eintrag suchen (links)

Dann trägt man – soweit erforderlich – die weiteren Daten ein und wählt ggf. ein lokal gespeichertes PDF-Dokument aus, das dann mit der Literaturstelle gespeichert wird. Mit Hilfe des Programms *pdftotext* bzw. *Ghostscript* wird aus den PDF-Dokumenten der Volltext extrahiert und durchsuchbar in einem separaten Datenbankfeld gespeichert[129].

Existiert eine Literaturstelle bereits in der Datenbank (z.B. zu einer anderen Reaktion), so ist es möglich, auf den existierenden Eintrag zu verweisen, indem dieser (z.B. mit Hilfe von Schlüsselwörtern) gesucht wird (Abbildung 83, Suchmaske links).

Abbildung 84: Neu eingefügtes Zitat

Um das Eintragen von Literaturstellen zu vereinfachen, wurde eine Funktion implementiert, die zu Listen von Digital Object Indentifiers (DOIs) die Literaturzitate sowie das PDF-Dokument (soweit zugänglich) automatisch ausliest. Dazu werden Listen von DOIs oder auch Internetadressen der Kurzzusammenfassungen („abstracts“) in ein Textfeld eingegeben (Abbildung 85).

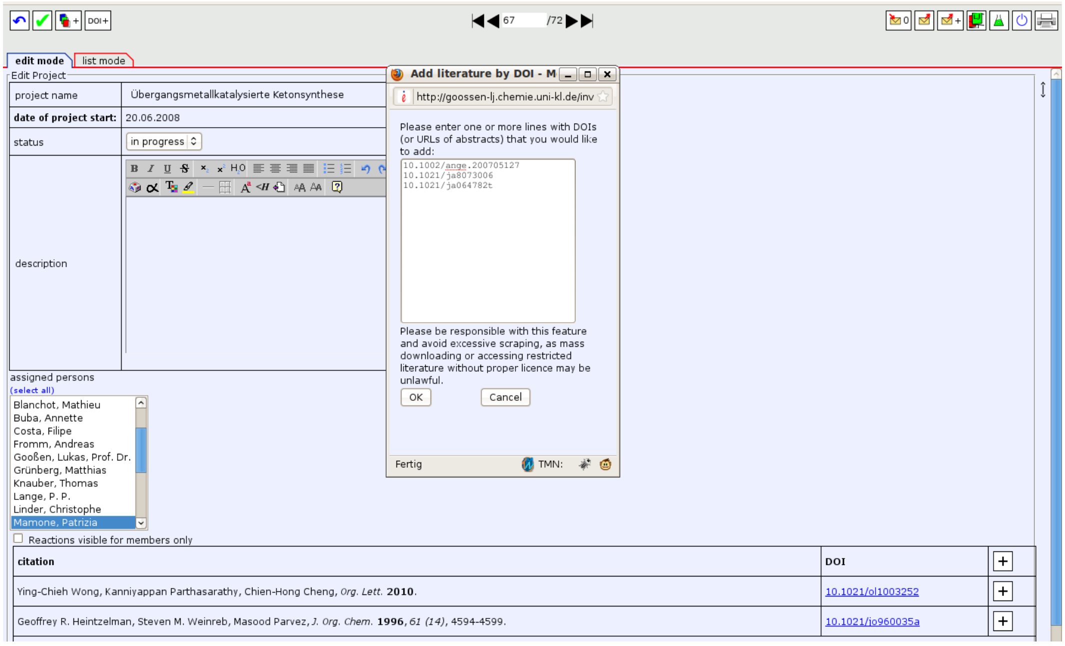


Abbildung 85: Literatur über DOI hinzufügen

Dann werden alle Dokumente dem Projekt bzw. der Reaktion hinzugefügt. Treten beim Lesen einzelner DOIs Fehler auf, so werden diese am Ende in einer Liste angezeigt, so

daß der Anwender diese dann manuell eingefügen kann. Aktuell können Artikel aus Zeitschriften folgender Verlage eingelesen werden:

- Wiley-VCH (z.B. Angewandte Chemie, Advanced Synthesis & Catalysis)
- American Chemical Society (z.B. Journal of the American Chemical Society)
- Elsevier (z.B. Tetrahedron)
- Royal Society of Chemistry (z.B. Chemical Communications)
- Springer (z.B. Catalysis Letters)
- Thieme (z.B. Synlett)

Für die Suche nach Literatur in der Datenbank können die Kriterien Journal, Autor, Titel, Jahr, Ausgabe, Seitenzahl oder durch den Nutzer eingegebene Schlüsselwörter verwendet werden (Abbildung 86). Darüber hinaus können die Volltexte der in der Datenbank gespeicherten PDF-Dokumente durchsucht werden.

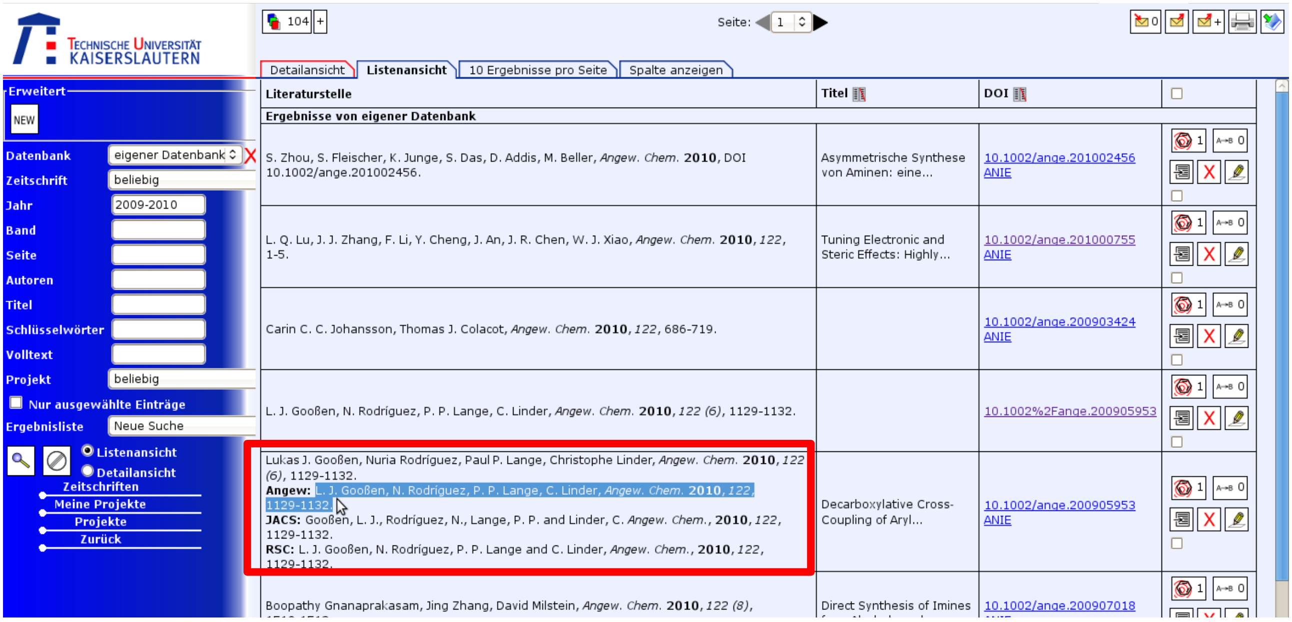


Abbildung 86: Beim Überstreichen des Zitats mit dem Mauszeiger kann dieses im Format mehrerer Zeitschriften ausgewählt und kopiert werden.

3.5. Arbeiten zur Chemieinformatik

3.5.1. Suche nach Summenformeln

Die Suche nach Summenformeln ist gerade bei anorganischen Verbindungen oder einfachen organischen Molekülen die schnellste Methode, um einen Eintrag in der Inventardatenbank zu finden. Zu diesem Zweck wurden mehrere Suchmodi implementiert:

- Zum einen kann nach einer exakten Summenformel wie „CuCl" gesucht werden, d.h. es wird nur ClCu nicht aber Cl_2Cu gefunden. Alle Summenformeln werden in der Hill-Notation gespeichert[130], so daß in diesem Fall die Textsuche der MySQL-Datenbank die gesamte Funktionalität bereitstellt.
- Zum anderen können alle Einträge gesucht werden, die eine Summenformel *enthalten*. In diesem Fall findet die Suche nach „CuCl" neben ClCu auch Cl_2Cu oder Kupferkomplexe wie $C_{49}H_{40}Cl_2CuN_3O_3P_2$, die zusätzliche Elemente enthalten. Für diesen Suchmodus wird mittels Fingerprinting (vgl. Kapitel 9.3.2, S. 243) eine Vorauswahl durch die Suchfunktion der Datenbank durchgeführt, die Feinfilterung erfolgt durch in PHP geschriebene Skripte.

Neben Elementsymbolen können auch gebräuchliche Abkürzungen wie Ph oder Ac (der Acetylgruppe wird hier aus praktischen Erwägungen gegenüber dem Actinium der Vorzug gewährt) gesucht werden, diese werden in die entsprechenden Bestandteile (z.B. C_6H_5 oder C_2H_3O) umgesetzt. Klammern werden aufgelöst, mehrfach vorkommende Elemente zusammengefaßt, so daß eine Suche nach dem Bis-Kupfer(I)trifluormethansulfonat-Benzolkomplex $C_6H_6(CuOTf)_2$ in eine Suche nach $C_8H_6Cu_2F_6O_6S_2$ übersetzt wird.

Die Verwendung sog. Wildcards erlaubt auch die Suche nach Elementklassen:

- % steht für ein beliebiges Element,
- M für ein Metall,
- X für ein Halogen sowie
- Ln für ein Lanthanoid.

Bei Verwendung von Wildcards muß immer eine Feinfilterung der Ergebnisse im PHP erfolgen.

3.5.2. Substruktursuche

Die Substruktursuche beginnt mit einer Ähnlichkeitssuche auf Basis vorberechneter Fingerprints (vgl. Kapitel 9.3.2, S. 243). Dann wird durch PHP-Skripte versucht, die gesuchte Struktur in den nach der Grobfilterung verbleibenden Kandidaten wiederzufinden, indem ausgehend von einem Atom der Suchstruktur als Startpunkt versucht wird, Atom für Atom und Bindung für Bindung fehlerfrei die Suchstruktur und einen Kandidaten abzugleichen.

Atome

Zwei Atome gelten als passend, wenn

- die Elemente übereinstimmen oder
- der Platzhalter **M** auf ein Metallatom (**Li**, Be, **Na**, Mg, Al, **K**, Ca, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, **Rb**, Sr, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, **Cs**, Ba, La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Pb oder Bi), **X** auf ein Halogen (F, Cl, Br oder I), **Ln** auf ein Lanthanoid (La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er Tm, Yb oder Lu) trifft oder
- der Platzhalter **%** auf ein beliebiges Atom trifft.

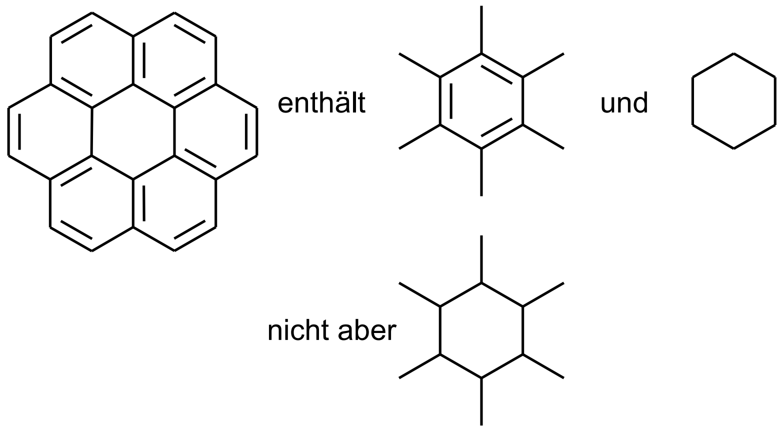
Ist bei einem Atom der Suchstruktur

- eine Ladung,
- das Vorhandensein ungepaarter Elektronen („Radikal“) oder
- ein spezifisches Isotop

explizit gesetzt, so muß das Vergleichsatom auch diesen Bedingungen entsprechen.

Bindungen

Bei mesomeren Strukturen, insbesondere aromatischen, wird eine Übereinstimmung angenommen, wenn entweder die ursprünglich gezeichnete alternierende (z.B. 2, 1, 2, 1,...) oder die nivellierte Bindungsordnung (z.B. 1.5, 1.5, 1.5, 1.5,...) übereinstimmen. Darüber hinaus können in aromatischen Ringen die alternierenden Bindungsordnungen invertiert werden, dann aber durchgängig in einem Ring.



Schema 54: Tolerierte Abweichungen in aromatischen Systemen

Gelingt es, die Suchstruktur auf den Kandidaten vollständig abzubilden, so ist die Bedingung erfüllt. Sind alle Atome des Kandidaten als Startpunkte mit negativem Ergebnis getestet worden, so ist die Bedingung nicht erfüllt.

3.5.3. Reaktionssuche

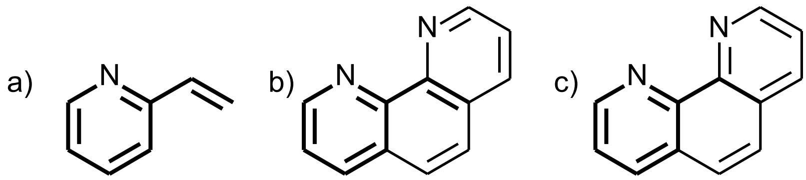
Die Substruktursuche in der Reaktionsdatenbank unterscheidet sich in mehreren Punkten von der Substruktursuche in der Moleküldatenbank:

- es können mehrere Komponenten in verschiedenen Rollen (Edukte, Produkte) gesucht werden
- Moleküle kommen in der Reaktionsdatenbank oft mehrfach vor, während die Moleküldatenbank normalerweise keine Dubletten aufweist

Letzteren Punkt kann man nutzen, um die Suche in der Reaktionsdatenbank zu beschleunigen, obwohl eine deutlich größere Zahl an Strukturen durchsucht werden muß: man fügt die *canonicalSMILES* (siehe Kapitel 3.5.4, S. 122) bereits geprüfter Strukturen in Listen ein und prüft vor der Substruktursuche weitere Kandidaten, inwiefern deren *canonicalSMILES* in einer der beiden Listen (Treffer bzw. Fehlschläge) bereits erfaßt sind. In der Reaktionsdatenbank des Arbeitskreis Gooßen befanden sich am 31.08.2010 377632 Reaktionskomponenten (Edukte, Produkte), aber diese verteilen sich auf nur 8424 verschiedene Strukturen. Folglich ist es ausreichend, die Substruktursuche nur auf diese geringere Zahl an Strukturen anzuwenden.

Damit dieses „Aschenputtel-Verfahren“ zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse liefert, müssen jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Betrachten wir die Suche

nach 2-Vinylpyridin (Schema 55, a): Es gibt Zeichenweisen von 1,10-Phenanthrolin, die unmittelbar als Überstruktur von 2-Vinylpyridin erkennbar sind (b), und es gibt andere Zeichenweisen, die das gleiche Molekül repräsentieren, aber strenggenommen 2-Vinylpyridin nicht enthalten (c).



Schema 55: Bindungsordnungen in 2-Vinylpyridin und 1,10-Phenanthrolin

Würde der Algorithmus nun zufällig zuerst auf (b) stoßen und als Treffer verbuchen, dann würden auch alle anderen Vorkommen von 1,10-Phenanthrolin diese Bedingung erfüllen – ganz gleich, wie sie gezeichnet wurden. Träfe der Algorithmus dagegen zuerst auf (c), so würde der umgekehrte Fall eintreten.

Solche erratischen Ergebnisse gilt es zu verhindern. Deshalb wurde der Substruktursuchalgorithmus so angepaßt, daß in aromatischen Ringen die alternierenden Bindungsordnungen invertiert werden dürfen. Dies gilt dann für den gesamten Ring, andernfalls würde die Suche nach Cyclohexan auch Phenylringe als Ergebnis liefern, die abwechselnd gemäß der ursprünglichen Bindungsordnung 1 bzw. der invertierten Ordnung der Doppelbindungen das Suchkriterium für Bindungen (vgl. S. 120) erfüllen.

3.5.4. Erzeugung von canonicalSMILES

Wie die vorangehenden Kapitel zeigen, erfordern Substruktursuchen trotz aller Optimierungen viel Rechenzeit. Deshalb besteht ein hohes Einsparpotential bei der Suche nach struktureller Identität darin, eine Struktur in eine eindeutige Textrepräsentation zu überführen, so daß die Suche nach einer *identischen* Struktur in eine sehr schnell durchführbare Suche nach einem identischen Text überführt wird. Dieses Ziel verfolgt die Generierung von *canonicalSMILES*. Dabei werden

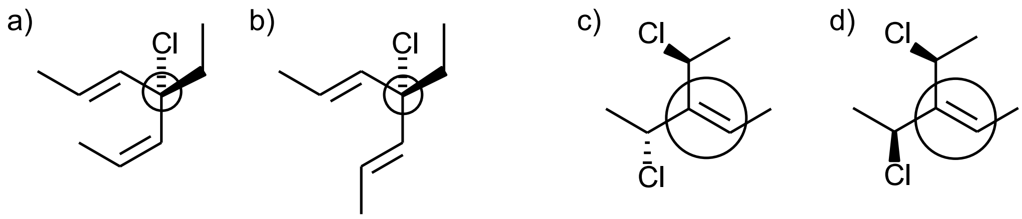
- das Bindungsgerüst mit den Atomen, Ladungen und Isotopen sowie
- die Stereochemie an Doppelbindungen und
- die Konfiguration von Atomen tetraedrischer Chiralität, z.B. bei Kohlenstoff, Schwefel oder Phosphor

berücksichtigt. Die eigentlichen Positionen der Atome gehen dagegen nicht ein.

Ein bei der Verwendung metallorganischer Katalysatoren evidentes Problem ist die uneinheitliche Zeichenweise dieser Strukturen als Lewisformeln, gerade bei Grenzbereichen zwischen ionischer und kovalenter Bindung. Existierende Strukturzeichenprogramme und Datenaustauschformate sind nicht in der Lage, die Komplexität der tatsächlich in einer Verbindung vorliegenden Bindungsverhältnisse richtig und eindeutig abzubilden. Deshalb werden die Strukturen vor der Kanonisierung und der nachfolgenden SMILES-Generierung vereinheitlicht (vgl. Kapitel 3.4.1, S. 87).

Die dort beschriebenen Maßnahmen führen dazu, daß zu einer vollständig gezeichneten Struktur äußerst schnell und zuverlässig der zugehörige Datenbankeintrag gefunden werden kann. In einzelnen Fällen isomerer Verbindungen, die durch das beschriebene Verfahren zu identischen SMILES-Repräsentationen führen (quadratisch planare oder oktaedrische Komplexe, planare oder helicale Chiralität), muß eine Auswahl durch den Benutzer getroffen werden.

Die Kanonisierung verläuft grundsätzlich unter Verwendung des Morgan-Algorithmus (Kapitel 1.3.3, S. 19), dieser muß jedoch mehrmals durchlaufen werden. Die Ursache ist folgende: Sind in einem Molekül Stereozentren oder stereoisomere Doppelbindungen äquivalenter Konnektivität, aber unterschiedlicher Konfiguration, so können ggf. weitere Stereozentren oder isomere Doppelbindungen entstehen, weil ursprünglich gleiche Nachbaratome unterscheidbar werden (Schema 56).



Schema 56: Erzeugung weiterer stereochemischer Merkmale durch bereits vorhandene

In Beispiel (a) wird das hervorgehobene Kohlenstoffatom durch die benachbarten Methylvinylgruppen zu einem chiralen Zentrum, weil diese sich durch die Konfiguration der Doppelbindung unterscheiden. Daher wird als canonicalSMILES C/C=C\[C@](Cl)(CC)/C=C/C berechnet, das @-Zeichen gibt die Konfiguration des Stereozentrums an. Durch (b) verläuft eine Spiegelebene, das markierte Atom ist kein Stereozentrum, so daß sich als canonicalSMILES C/C=C/C(Cl)(CC)/C=C/C ergibt.

Bei Beispiel (c) erzeugt im umgekehrten Fall die unterschiedliche Konfiguration der chiralen sp^3-Kohlenstoffatome eine E/Z-Isomerie der Doppelbindung (canonicalSMILES C/C=C(/[C@H](C)Cl)[C@@H](C)Cl), die chiralen Gruppen in (d) weisen dagegen identische Konfiguration auf, die Kennzeichnung der Doppelbindungsgeometrie durch /.../ entfällt: (CC=C([C@@H](C)Cl)[C@@H](C)Cl).

Die Erkennung entsprechender Verhältnisse in einem Molekül erfolgt, indem nach Markierung von Doppelbindungen mit festgelegter Stereochemie und chiraler Zentren der Kanonisierungsalgorithmus erneut durchlaufen wird, bis keine weitere Unterscheidung mehr zwischen zwei vorher als gleich betrachteten Atomen gefunden wird. Auch im Cahn-Ingold-Prelog-System sind für entsprechende Konstellationen Regeln vorhanden[18a], daher erscheint der betriebene Aufwand durchaus gerechtfertigt.

Die eigentliche Erzeugung der SMILES-Repräsentation erfolgt dann mittels Durchlaufen der Baumstruktur des Bindungsgerüsts (Ringschlüsse stellen in diesem Sinne einen Rückbezug auf bereits durchlaufene Teile des Baums dar) vom Atom niedrigster Priorität ausgehend. An Verzweigungen werden Reste beginnend mit der niedrigsten Priorität nacheinander in Klammern eingefügt, der Hauptzweig höchster Priorität setzt die Zeichen-kette dann ohne Klammern fort[14-15].

3.5.5. Automatische Reaktionsanalyse

Eine aus Sicht der Chemieinformatik äußerst interessante Aufgabenstellung ist die automatische Analyse einer Reaktionsgleichung, um die Herkunft jedes Atoms in Produkten einer Reaktion in den Edukten mit heuristischen Verfahren wiederzufinden. Dies erlaubt präzisere Suchanfragen nach Reaktionen sowie in einem weiteren Schritt die Klassifizierung einer Reaktion, z.B. als Substitutionsreaktion.

Als Grundlage für eine zukünftige Erweiterung der Reaktionssuchfunktion wurde eine solche Analyseheuristik implementiert. Dabei werden einerseits die Atome nach Kriterien wie Oxidationsstufe oder Zahl der Bindungen verglichen (eine Änderung der Kernladungszahl ist ausgeschlossen) und andererseits beurteilt, wie sehr sich bei einem Produkt- und einem Eduktatom die Lage im Bindungsgerüst ähnelt.

Die abgeschätzte Stärke einer Bindung und die Polarität wird verwendet, um die Wahrscheinlichkeit eines Bindungsbruchs abzuschätzen. Im Ergebnis wird eine Zuordnungstabelle zurückgegeben, zusammen mit einer Liste neu geknüpfter bzw. gebrochener Bindungen sowie Änderungen der Bindungsordnungen.

Für einfache Substitutions-, Additions-, Eliminierungs- und Redoxreaktionen sind die Ergebnisse bereits sehr brauchbar (Abbildung 87).

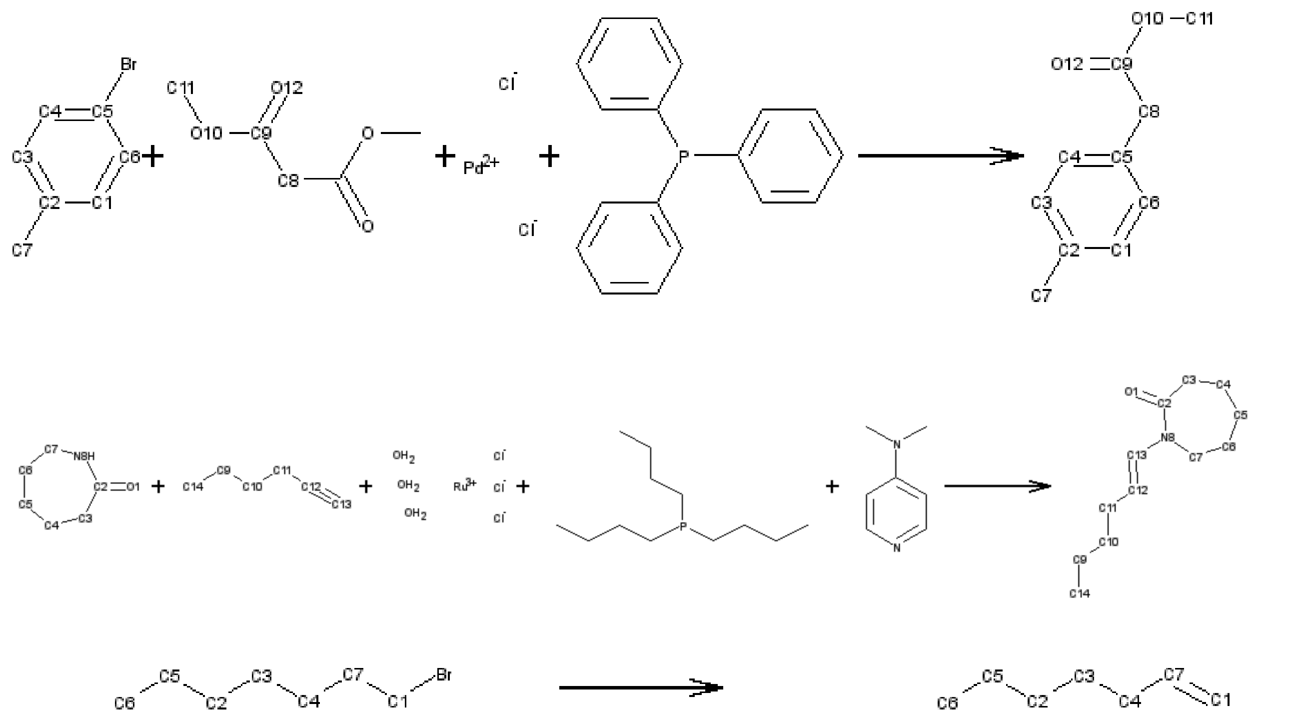


Abbildung 87: Beispiele automatisch generierter Zuordnungen

Auch Reaktionen wie eine Permethylierung, wo ein Eduktatom sich mehrfach im Produkt wiederfindet, werden korrekt zugeordnet (Abbildung 88).

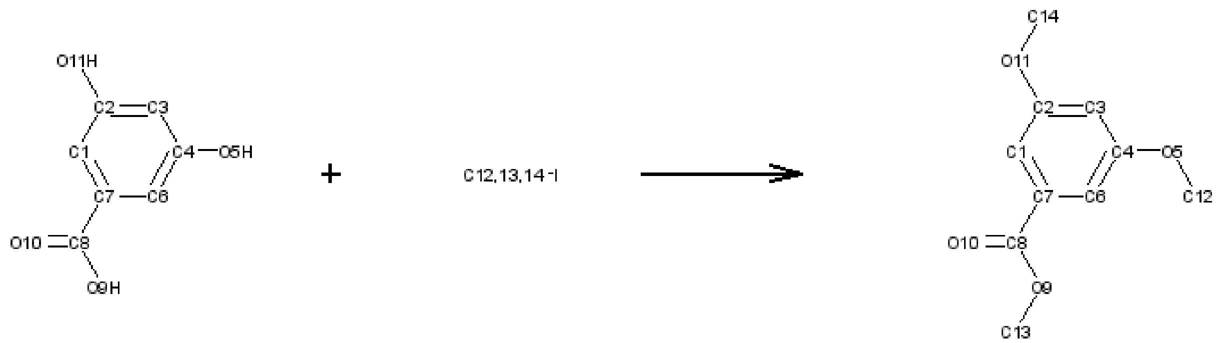


Abbildung 88: Permethylierung mit Iodmethan

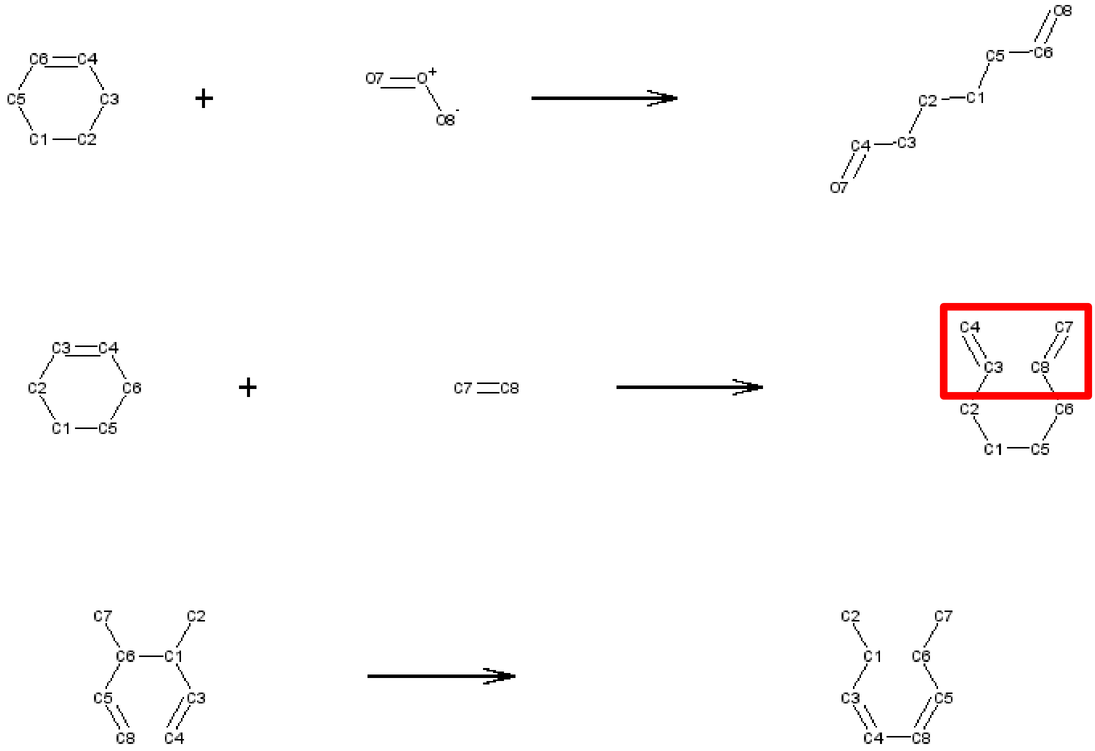


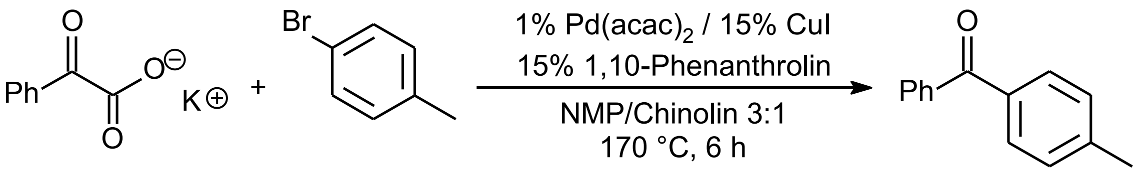
Abbildung 89: Ozonolyse, Olefinmetathese, Cope-Umlagerung

Problematisch sind Brüche „stärkerer“ Bindungen wie Ozonolyse, Olefinmetathese oder Cope-Umlagerung (Abbildung 89). Hier zeigen sich die Grenzen des Verfahrens und der Bedarf für die Ergänzung des Algorithmus um Sonderregeln.

4. Neue Decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen

4.1. Decarboxylierende Kreuzkupplung von α-Oxocarboxylaten

Bei der kupferkatalysierten Decarboxylierenden Synthese von Biarylen haben koordinierende Gruppen in Nachbarschaft zur Carboxylgruppe einen erheblichen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit, weil dadurch die Bindung des Kupfers im Verlauf der Decarboxylierung stabilisiert wird[145]. Wir begannen unsere Arbeiten mit der Überlegung, daß auch andere an sp^2-hybridisierte Kohlenstoffatome gebundene Carboxylatgruppen zur kupferkatalysierten Decarboxylierung befähigt sein könnten, wenn eine koordinierende Gruppe zur energetischen Absenkung des Übergangszustands verfügbar ist. Arbeiten an β-Ketocarboxylaten waren nicht erfolgreich verlaufen, weil die unkatalysierte Decarboxylierungsreaktion bereits bei Temperaturen von 60 °C abläuft und keine transmetallierbare Kupfer-Alkyl-Spezies entsteht[131].

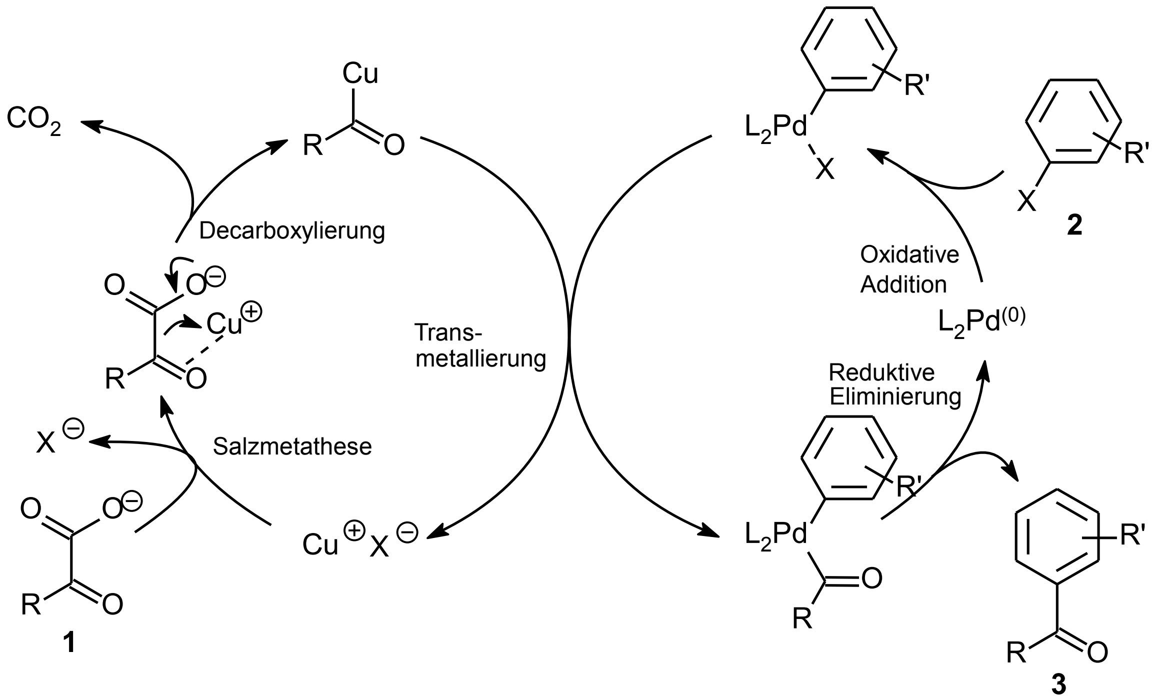


1a **2a** **3a**

Schema 57: Startpunkt für die Decarboxylierende Synthese von Arylketonen

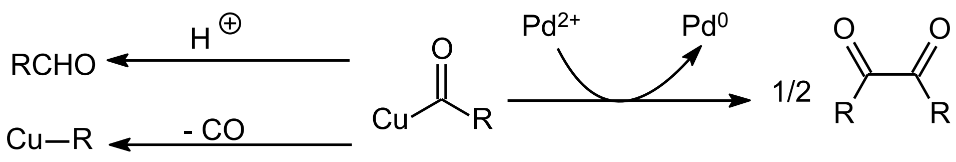
Erste Versuche mit Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**) als Vertreter eines α-Oxocarboxylats und 4-Bromtoluol (**2a**) als einfacher Halogenaromat unter den Reaktionsbedingungen der Decarboxylierenden Kreuzkupplung verliefen erfolgreicher und lieferten 4-Methylbenzophenon (**3a**) in 26 % Ausbeute (Schema 57). Dieses Teilprojekt wurde gemeinsam mit Herrn Dipl.-Chem. Christoph Oppel bearbeitet, daher können die vorgestellten Ergebnisse ggf. auch Teil seiner Promotionsschrift werden.

Wir nehmen an, daß die Reaktion nach dem in Schema 58 gezeigten Mechanismus abläuft.



Schema 58: Vermuteter Reaktionsmechanismus der Decarboxylierenden Ketonsynthese

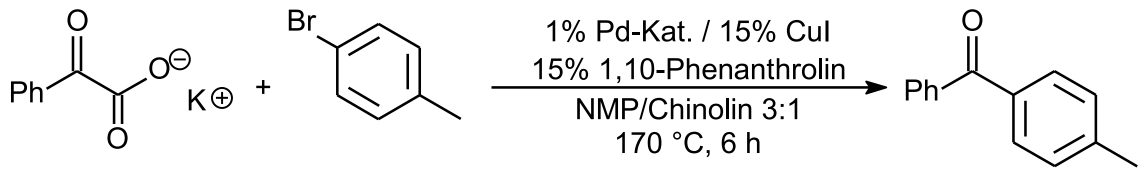
Besonders bemerkenswert ist die infolge der Decarboxylierung entstehende Kupfer-Acylspezies. Damit steht durch Decarboxylierung von α-Oxocarboxylaten eine Quelle von Acylanionenäquivalenten zur Verfügung, die ohne hochtoxische Reagenzien oder aufwendige Schutzgruppen auskommt (vgl. entsprechende Passage in Kapitel 1.7.2, S. 43). Angesichts der zahlreichen denkbaren Zerfallswege und Nebenreaktionen eines Acylanions (Schema 59), wie Decarbonylierung, Oxidation, Polymerisation oder Protonenabstraktion, war die Beobachtung, daß eine Produktbildung in der von uns geplanten Weise möglich ist, bereits sehr erfreulich.



Schema 59: Mögliche Zerfallswege einer Acyl-Kupferspecies

Wir begannen die Optimierung der Reaktion mit der verwendeten Palladiumquelle (Tabelle 2).

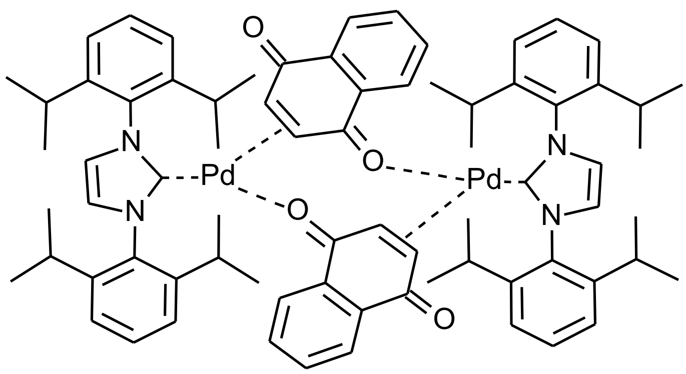
Tabelle 2: Vergleich verschiedener Palladiumquellen



1a **2a** **3a**

Eintrag	Palladiumquelle	Ausbeute (%)[a]
1	$Pd(acac)_2$	26
2	$PdCl_2$	29
3	$[NQ\text{-}Pd\text{-}IPr]_2$[b]	7
4	$Pd(F_6\text{-}acac)_2$	31

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd, 15 mol% CuI, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170 °C, 6 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, b) siehe Schema 60.

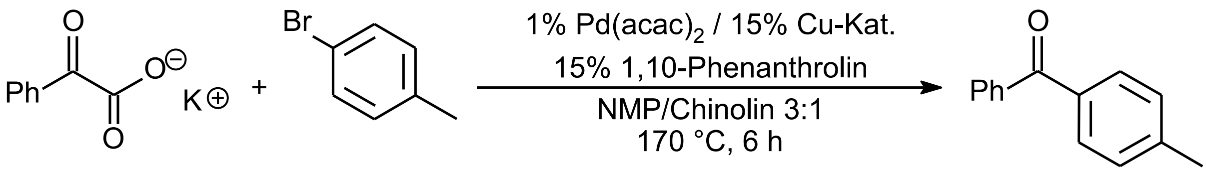


Schema 60: Bis[(1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-yliden)-naphthochinon-palladium(0)]

Die Ergebnisse der Testreaktionen bewegten sich für einfache Palladium(II)salze um ca. 30 % Umsatz zum gewünschten Keton, mit Palladium(1,1,1,5,5,5-hexafluoracetylacetonat) (Eintrag 4) war dieser gegenüber dem ursprünglich verwendeten Palladiumacetylacetonat bereits leicht erhöht. Mit dem getesteten NHC-Komplex als Palladium(0)verbindung (Eintrag 3) wurde dagegen nur ein geringer Umsatz beobachtet.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob die Ausbeute durch Wahl einer anderen Kupferquelle günstig beeinflußt werden kann (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vergleich verschiedener Kupferquellen



1a **2a** **3a**

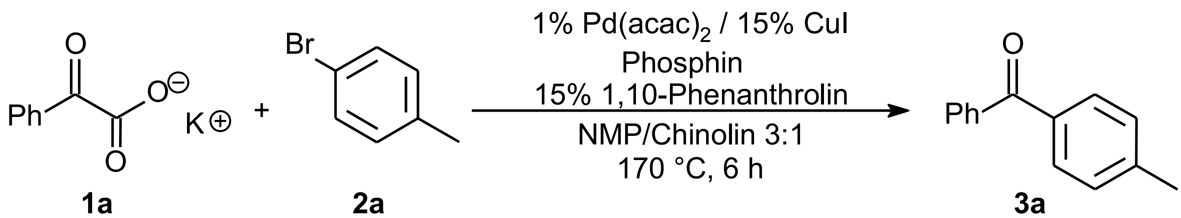
Eintrag	Kupferquelle	Ausbeute (%)[a]
1	CuI	26
2	Cu_2O	20
3	CuOTf[b]	13
4	CuBr	37
5	CuOAc	35

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% $Pd(acac)_2$, 15 mol% Cu, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170 °C, 6 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, b) als Hemi-Benzolkomplex.

Beim Vergleich der Kupferquellen zeigt sich ein deutlicher Einfluß auf die Ausbeute: der Bis[kupfer(I)-trifluormethansulfonat]-benzol-komplex führt gegenüber der Referenzreaktion zu einer Halbierung der Ausbeute (Eintrag 3), dagegen wird mit Kupfer(I)bromid oder auch Kupfer(I)acetat (Einträge 4-5) gegenüber der Referenzreaktion eine Erhöhung der Ausbeute um fast 50 % beobachtet.

Zum Abschluß der ersten Optimierungsversuche wurde untersucht, inwiefern die Zugabe von Phosphinliganden die Ausbeute der Reaktion erhöht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Effekt zugesetzter Phosphinliganden



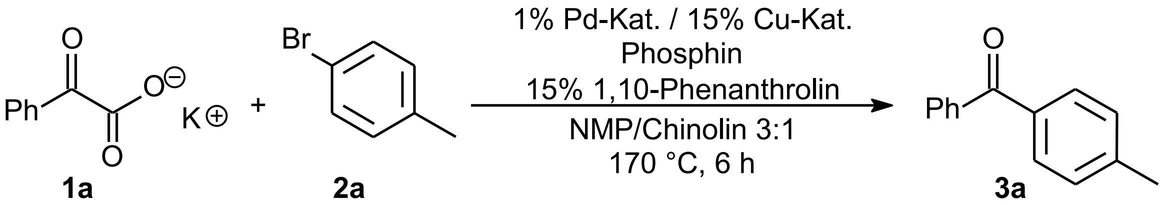
Eintrag	Phosphin	Ausbeute (%)[a]
1	-	26
2	BINAP	26
3	dppf	33
4	PPh_3	31
5	P(*o*Tol)$_3$	42
6	2-(Di-*tert.*-butylphosphino)-biphenyl (JohnPhos)	38

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd(acac)$_2$, 3 mol% Phosphin (1.5 mol% bei bidentaten), 15 mol% CuI, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170 °C, 6 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Es zeigte sich, daß die Zugabe von Phosphinliganden mitunter einen erheblichen Einfluß auf die Katalysatoraktivität hat. Mit dem zur Ausbildung von Palladacyclen befähigten Tri-(*o*-tolyl)phosphin konnte die Ausbeute gegenüber der Standardreaktion um über 50 % gesteigert werden (Eintrag 5)[132]. Andere Phosphine mit ähnlichen elektronischen Eigenschaften wie Triphenylphosphin (Eintrag 4) oder bidentate Phosphine wie *rac*-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl oder 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (Einträge 2-3) zeigten dagegen allenfalls einen geringen Effekt.

Die Variation der drei Parameter Palladiumquelle, Kupferquelle und Phosphinligand zeigte gegenüber der Referenzreaktion jeweils ein Optimierungspotential auf. Entscheidend war nun die Frage, ob die beobachteten Effekte additiv wirken (Tabelle 5).

Tabelle 5: Kombination der verbesserten Teilsysteme



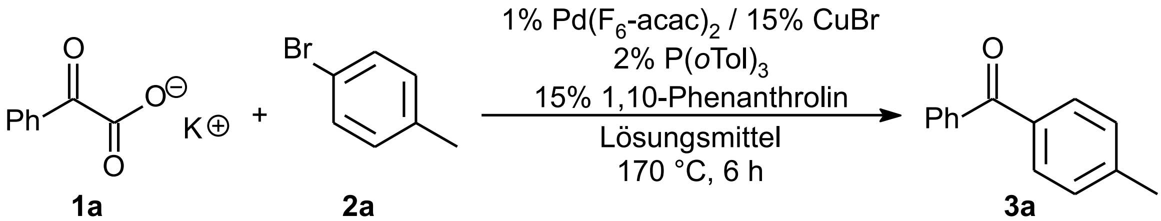
Eintrag	Pd-Quelle	Cu-Quelle	Phosphin	Ausbeute (%)[a]
1	$Pd(acac)_2$	CuI	-	26
2	$Pd(F_6\text{-}acac)_2$	CuI	-	31
3	$Pd(acac)_2$	CuBr	-	37
4	$Pd(acac)_2$	CuI	$P(o\text{Tol})_3$	42
5	$Pd(F_6\text{-}acac)_2$	CuBr	"	54

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd, 3 mol% Phosphin, 15 mol% Cu, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170 °C, 6 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Wären die Einzeleffekte der Einträge 2-4 vollständig additiv, so wäre für Eintrag 5 eine Ausbeute von 71 % zu erwarten gewesen. Die Verdoppelung der Ausbeute gegenüber der Referenzreaktion ist dennoch ein sehr erfreuliches Resultat.

Mit dem neuen Katalysatorsystem, bestehend aus Palladium(1,1,1,5,5,5-hexafluoracetyl-acetonat) und Kupfer(I)bromid, führten wir die Optimierung des Lösungsmittels durch.

Tabelle 6: Einfluß des Lösungsmittels auf die Ausbeute



1a **2a** **3a**

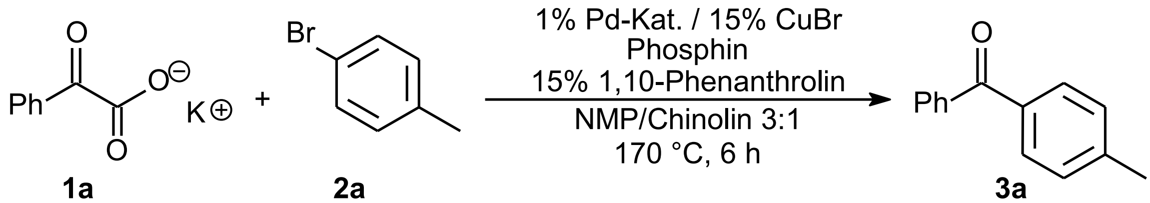
Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute (%)[a]
1	NMP/Chinolin 3:1	54
2	Chinolin	56
3	DMF/Chinolin 3:1	60
4	Mesitylen/Chinolin 3:1	12
5	NMP	32
6	NMP/Pyridin 3:1	73

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd(F_6-acac)$_2$, 3 mol% P(*o*Tol)$_3$, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml Lösungsmittel, 170 °C, 6 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Die mit einer 3:1-Mischung von NMP und Chinolin (Tabelle 6, Eintrag 1) erzielte Ausbeute wurde mit reinem Chinolin oder einer 3:1-Mischung von DMF und Chinolin (Einträge 2-3) in etwa erreicht. Weniger polare Lösungsmittelkomponenten wie Mesitylen (Eintrag 4) führten zu einer erheblich reduzierten Ausbeute, weil das Kaliumsalz nur zu einem geringen Teil gelöst vorlag. Die Kombination NMP/Pyridin (Eintrag 6) übertrifft alle anderen getesteten Lösungsmittel deutlich. Für normale Glasapparaturen ist diese Variante allerdings ungeeignet, weil das Arbeiten deutlich oberhalb der Siedetemperatur von Pyridin (116 °C) zu einem starkem Druckaufbau führt.

Da die gefundenen Unterschiede gering waren, wurde die erneute Optimierung hinsichtlich des verwendeten Phosphins in NMP/Chinolin-Mischungen im Verhältnis 3:1 als Lösungsmittel durchgeführt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Einfluß des Phosphinliganden auf das optimierte Cu/Pd-System



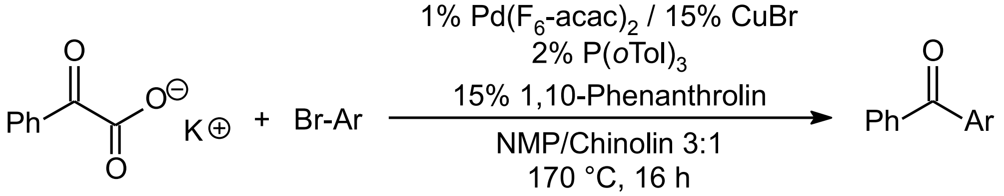
Eintrag	Pd-Quelle	Phosphin	Menge (mol%)	Ausbeute (%)[a]
1	$Pd(F_6\text{-acac})_2$	$P(o\text{Tol})_3$	3	54
2	"	-	-	40
3	"	BINAP	1.5	40
4	"	dppf	"	34
5	"	PPh_3	3	33
6	"	$P(p\text{-MeOC}_6H_4)_3$	"	62
7	"	$P(p\text{-ClOC}_6H_4)_3$	"	67
8	"	PCy_3	"	35
9	"	$P(Nap)_3$	"	71
10	"	$P(Fur)_3$	"	61
11	"	$P(o\text{Tol})_3$	2	70
12	"	"	4	55
13	"	"	2	99[b]
14		$[((o\text{Tol})_2PC_7H_6)Pd(\mu\text{-OAc})]_2$		95[b]

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd, Phosphin, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170 °C, 6 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, b) 16 h.

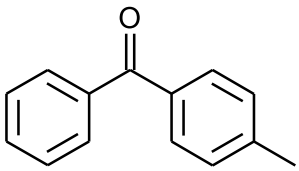
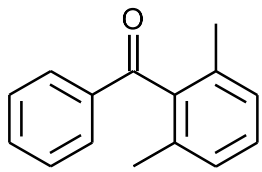
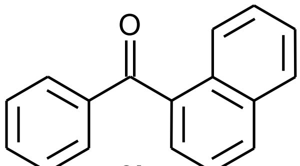
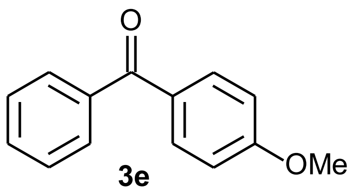
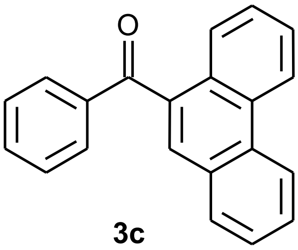
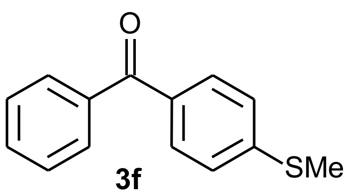
Die Tests zeigten, daß die Möglichkeiten zur Variation des Phosphins weitgehend ausgereizt waren. Erfolgreicher verliefen die Experimente bezüglich der Phosphinmenge. Diese zeigten, daß die Zugabe von nur 2 Äquivalenten an Tri-(*o*-tolyl)phosphin (bezogen auf die Palladiummenge, Tabelle 7, Eintrag 11) zu deutlich besseren Ausbeuten führt als größere Ligandmengen. Dies kann auf eine Inaktivierung der katalytisch aktiven Palladiumspezies durch überschüssiges Phosphin zurückzuführen sein.

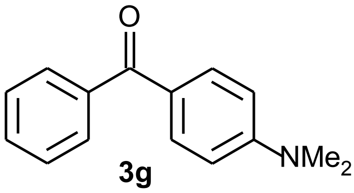
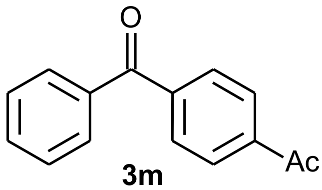
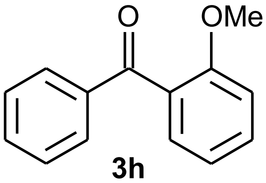
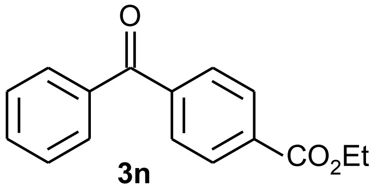
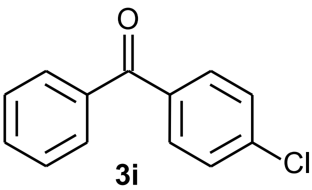
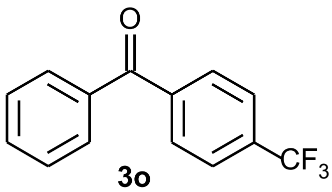
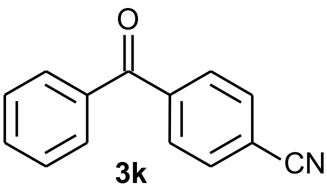
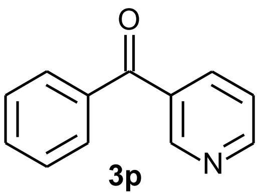
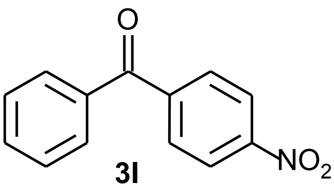
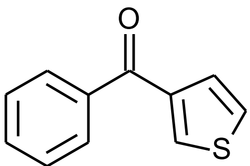
Durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 16 h (Eintrag 13) erreichten wir annähernd vollständigen Umsatz der Edukte zu 4-Methylbenzophenon. Eine ähnlich hohe Ausbeute erzielten wir bei einem Test mit dem präformierten Herrmann-Katalysator (Eintrag 14)[132]. Unter den so optimierten Reaktionsbedingungen gelang die Decarboxylierende Kupplung von Kaliumoxo(phenyl)acetat mit zahlreichen Arylbromiden in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Beispielsubstrate umfassen elektronenreiche (Tabelle 8, Einträge 5-8), elektronenarme (Einträge 10, 12-14) und sterisch gehinderte (Einträge 2-3, 8) Bromaromaten sowie bromierte Heterocyclen (Einträge 15-16).

Tabelle 8: Anwendungsbreite für verschiedene Aryl- und Heteroarylbromide



1a **2a-u** **3a-q**

Eintrag	**Produkt**	**Ausb. (%)**	**Eintrag**	**Produkt**	**Ausb. (%)**
1	 **3a**	83	4	 **3d**	26
2	 **3b**	82	5	 **3e**	82
3	 **3c**	83	6	 **3f**	67

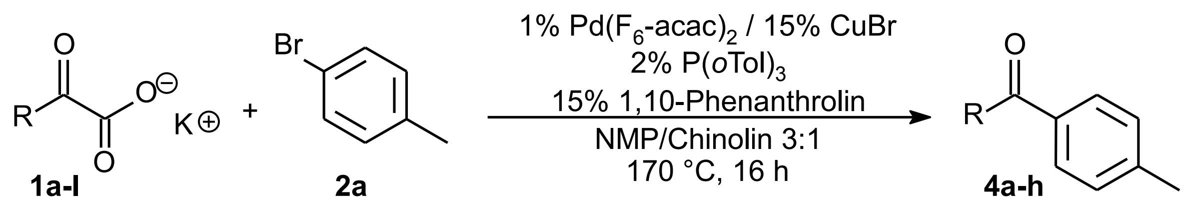
Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
7	 **3g**	59	12	 **3m**	78
8	 **3h**	73	13	 **3n**	70
9	 **3i**	56	14	 **3o**	72
10	 **3k**	99	15	 **3p**	57
11	 **3l**	8[a]	16	 **3q**	50

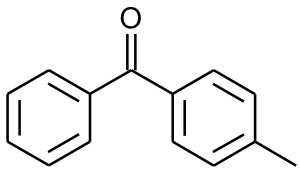
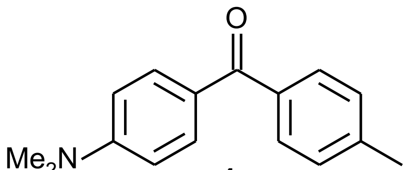
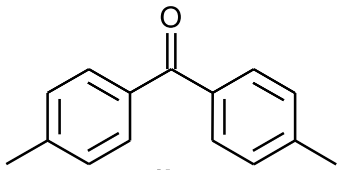
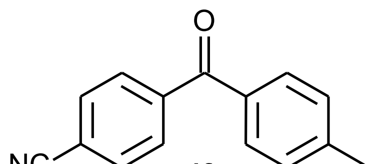
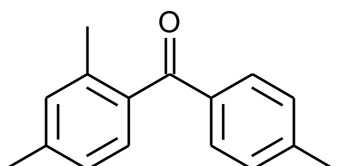
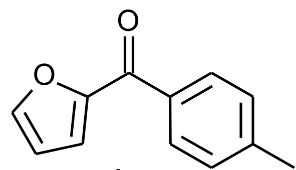
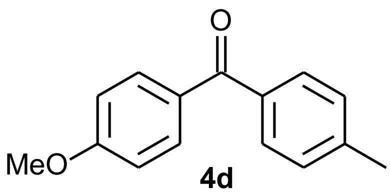
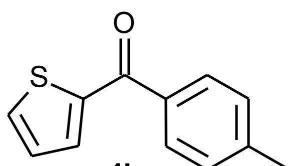
Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.0 mmol Arylhalogenid, 1 mol% Pd(F_6-acac)$_2$, 2 mol% P(*o*Tol)$_3$, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170 °C, 16 h, isolierte Ausbeuten. a) GC-Ausbeute mit Tetradecan als internem Standard.

Erst bei Arylbromiden mit erheblicher sterischer Abschirmung sank die isolierte Ausbeute drastisch ab (Eintrag 4). Abgesehen von Gruppen mit aciden Protonen sowie Nitrogruppen (Eintrag 11), die als Oxidationsmittel für die intermediär auftretende Kupferacylspezies fungieren könnten, wurde eine ausgesprochen hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen beobachtet.

Zur Untersuchung der Anwendungsbreite wurden anschließend Kupplungsexperimente mit 4-Bromtoluol (**2a**) und zahlreichen Kaliumoxoacetaten durchgeführt (Tabelle 9). Mit dem neu entwickelten Verfahren gelang die Kupplung elektronenreicher (Einträge 4-5), elektronenarmer (Eintrag 6) und sterisch gehinderter (Eintrag 3) Aryloxoacetate sowie mehrerer Heteroaryl-Oxoacetate (Einträge 7-8).

Tabelle 9: Anwendungsbreite für verschiedene Oxocarboxylate



Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
1	 **4a**	83	5	 **4e**	53
2	 **4b**	72	6	 **4f**	96
3	 **4c**	52	7	 **4g**	51
4	 **4d**	64	8	 **4h**	45

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxoacetat, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd(F_6-acac)$_2$, 2 mol% P(*o*Tol)$_3$, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170 °C, 16 h, isolierte Ausbeuten.

Herrn Dipl.-Chem. Christoph Oppel gelang unter den gleichen Bedingungen die Kupplung aliphatischer Oxocarboxylate zu Arylalkylketonen bei verlängerten Reaktionszeiten.

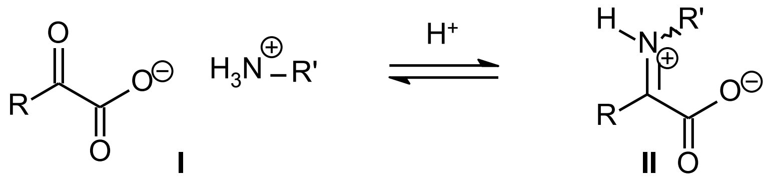
Diese Beispiele belegen die breite Anwendbarkeit der optimierten Reaktionsbedingungen, darüber hinaus demonstrieren sie die Vielseitigkeit des Konzepts der Decarboxylierung als Alternative zum Einsatz stöchiometrischer Mengen an metallorganischen Reagenzien in der Organischen Synthese.

4.2. Decarboxylierende Kreuzkupplung von α-Iminocarboxylaten

Die erfolgreiche Anwendung der Decarboxylierenden Kreuzkupplung zur Synthese von Ketonen inspirierte uns zur Suche nach strukturell verwandten Substraten. Neben der Ausdehnung potentieller Anwendungsgebiete war ein wichtiges Ziel, die hohen Reaktionstemperaturen von 170 °C abzusenken.

Daher weckten α-Iminocarboxylate unser Interesse, die zu den im vorangehenden Kapitel behandelten α-Oxocarboxylaten isoelektronisch sind. Daß die Kondensation der Carbonylgruppe mit Stickstoffnucleophilen zu einer Absenkung der zur Decarboxylierung nötigen Temperaturen führt, ist aus biologischen Systemen bekannt und wurde auch für aromatische Oxocarbonsäuren beschrieben[133]. Vertreter dieser Verbindungsklasse protodecarboxylieren bereits bei Temperaturen von nur 80 °C innerhalb weniger Stunden zum entsprechenden Aldimin. Die geringere thermische Stabilität kann einerseits bei der Absenkung der Reaktionstemperatur für die Kreuzkupplungsreaktion helfen. Andererseits kann eine geringe thermische Stabilität andeuten, daß die Decarboxylierung einem anderen Mechanismus folgt, so daß die *in situ* erzeugten Kohlenstoffnucleophile sofort weiterreagieren und somit nicht für Kupplungsreaktionen zur Verfügung stehen. Letzteres wurde bei Versuchen zur decarboxylierenden Kupplung von β-Ketocarboxylaten beobachtet[131].

Zunächst erwies sich jedoch die Isolierung der entsprechenden α-Iminocarboxylate als schwierig. Die Synthese von α-Iminocarbonsäuren kann über die Kondensation der entsprechenden α-Oxosäure mit primären Aminen in Methanol erfolgen. α-Iminocarbonsäuren liegen in der Mischung als unlösliches Betain (Schema 61, II) vor und stehen im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Ammoniumcarboxylat (I)[133b]. Die Umwandlung der Komponenten wird durch Protonen katalysiert.



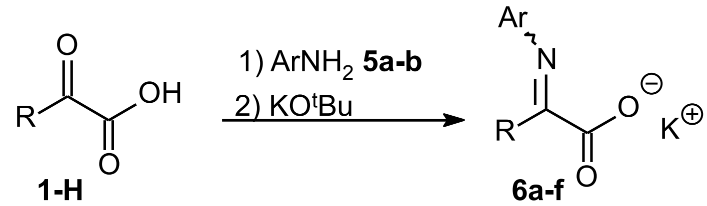
Schema 61: Gleichgewicht bei der Synthese von Iminocarboxylaten

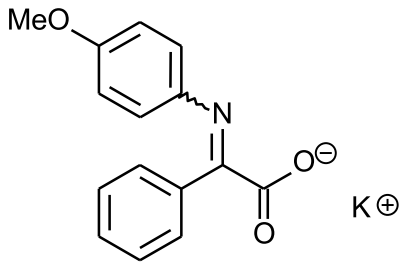
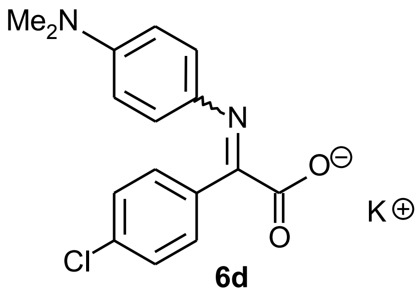
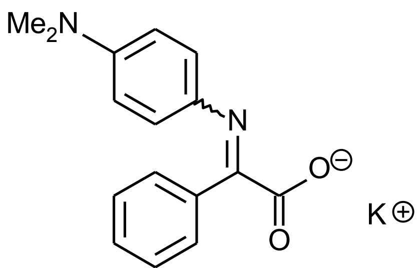
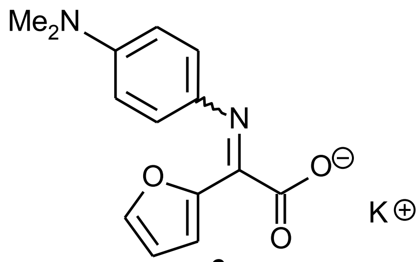
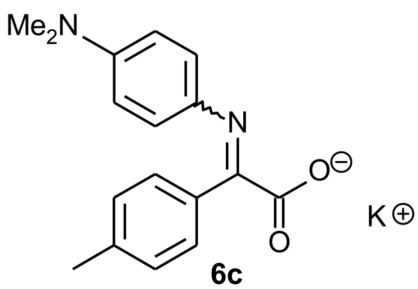
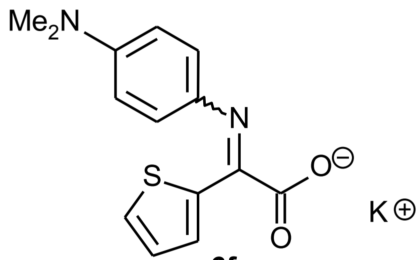
Die Zugabe von Base liefert also in der Regel ein Gemisch von α-Iminocarboxylat und α-Oxocarboxylat.

Versucht man, das Gleichgewicht durch Zugabe wasserentziehender Mittel zugunsten der Iminocarbonsäure zu verschieben, so müßte die Abtrennung des Produkts durch Extraktion oder Kristallisation erfolgen. Die geringe Löslichkeit von Kalium-α-imino-carboxylaten in geeigneten organischen Lösungsmitteln schließt dies aus. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führt zum teilweisen Zerfall der α-Iminocarbonsäure. Die Verwendung eines Überschusses des jeweiligen Amins macht die Lösung basisch, so daß die Gleichgewichtseinstellung ausbleibt. Die Verwendung eines Überschusses der jeweiligen α-Oxosäure ist möglich, da diese in Methanol gut löslich ist. Nachteilig bei dieser Variante sind die relativ hohen Kosten der α-Oxosäuren.

Es zeigte sich, daß elektronenreiche Aniline wie *p*-Anisidin (**5a**) oder *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin (**5b**) eine ausgeprägte Tendenz besitzen, mit der elektronenarmen Oxogruppe der Phenyloxoessigsäure eine Kondensationsreaktion einzugehen, so daß das in Schema 61 gezeigte Gleichgewicht vollständig auf der Produktseite liegt. Durch Zugabe von Basen wie Kaliumhydroxid oder -*tert.*-butoxid war es erstmals möglich, Kalium-α-iminocarboxylate in ausreichender Reinheit darzustellen (Tabelle 10) und in Decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktionen einzusetzen. Dieses Teilprojekt wurde gemeinsam mit Herrn Bingrui Song, M.Sc. bearbeitet, daher können die nachfolgend vorgestellten Ergebnisse ggf. auch Teil seiner Promotionsschrift werden.

Tabelle 10: Synthese von α-Iminocarboxylaten



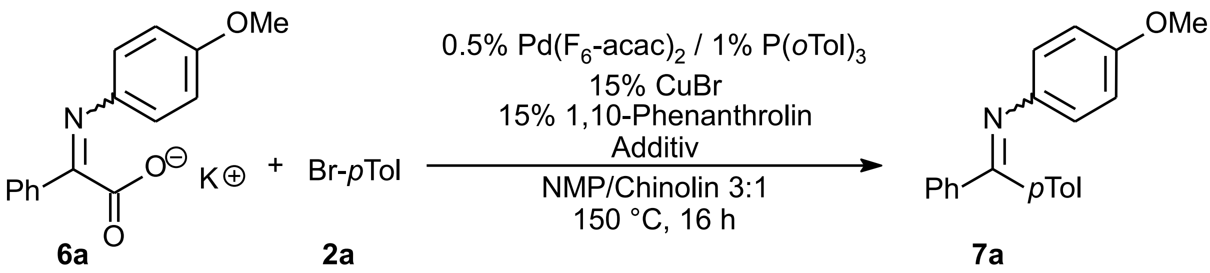
Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
1	 **6a**	98	4	 **6d**	89
2	 **6b**	94	5	 **6e**	86
3	 **6c**	91	6	 **6f**	84

Reaktionsbedingungen: 1.1 Äq Oxoessigsäure, 1.0 Äq Arylamin, Methanol, 20 °C, 16 h, Filtration, 0.92-0.96 Äq Kalium-*tert.*-butoxid, Diethylether, 20 °C, 1 h, isolierte Ausbeuten.

Wir begannen unsere Untersuchungen bei 150 °C mit dem Katalysatorsystem der Decarboxylierenden Ketonsynthese, da unser Ziel war, die hohen Reaktionstemperaturen abzusenken. Der Vergleich zwischen α-Oxo- und α-Iminocarboxylat (Tabelle 11, Einträge 1-2) zeigt bereits deutlich, daß unsere Idee richtig war, zu den elektronenreicheren α-Iminocarboxylaten als Substrate überzugehen.

Anders als sonst üblich, begannen wir die Methodenoptimierung mit verschiedenen Additiven (Tabelle 11). Einerseits erwarteten wir bezüglich der Kreuzkupplung keinen wesentlichen Unterschied zur Reaktion der α-Oxocarboxylate, andererseits mußten Wege gefunden werden, um die geringere Löslichkeit der Kaliumsalze bei den reduzierten Reaktionstemperaturen wieder zu erhöhen. Zu diesem Zweck testeten wir insbesondere Lewis-acide Additive.

Tabelle 11: Übergang von Oxo- auf Iminocarboxylate, Test verschiedener Additive

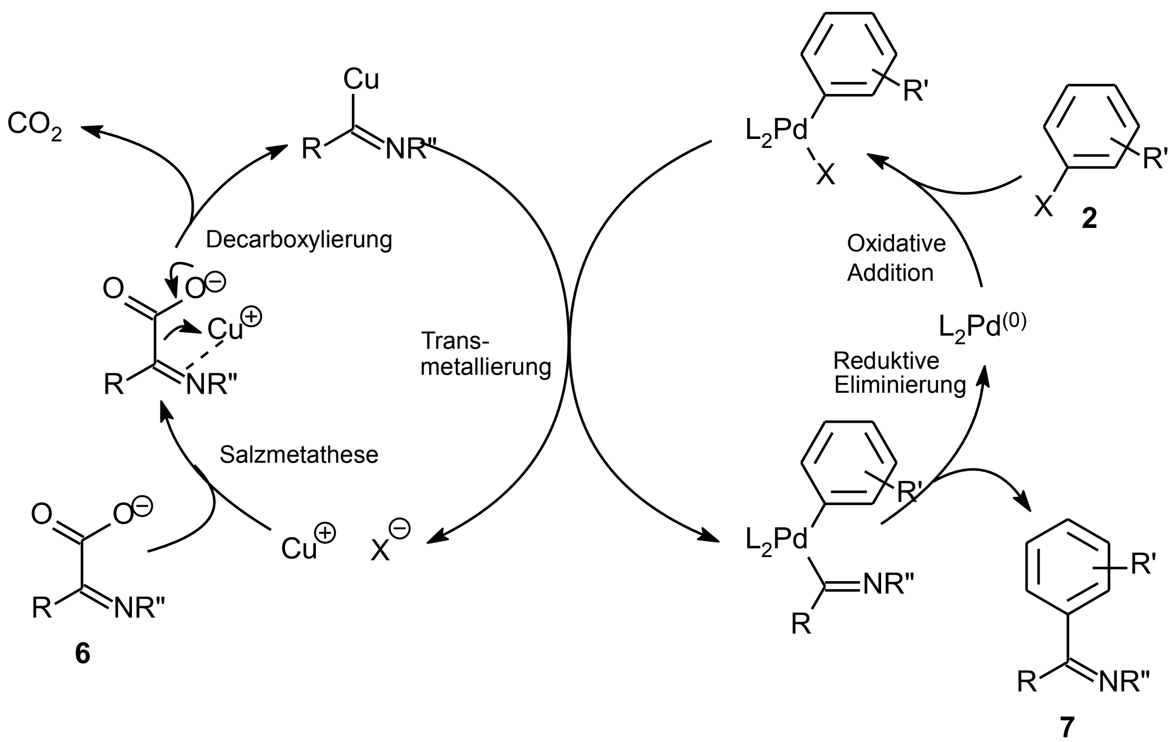


Eintrag	Additiv	Ausbeute (%)[a]
1	-	45
2	-	20[b]
3	$B(O^nBu)_3$ (10 mol%)	25
4	BPh_3	56
5	B_2O_3 (10 mol%)	45
6	$AlCl_3$ (27 mol%)	42
7	WO_3 (10 mol%)	48
8	La_2O_3 (11 mol%)	47
9	$Bi(OTf)_3$ (10 mol%)	0
10	$Yb(OTf)_3$ (10 mol%)	64
11	$Sc(OTf)_3$ (10 mol%)	58
12	$Mg(OTf)_2$ (10 mol%)	75
13	LiOTf (14 mol%)	60
14	$In(OTf)_3$ (10 mol%)	62
15	"	25[b]
16	$In(OTf)_3$ (15 mol%)	59
17	$In(OTf)_3$ (5 mol%)	63

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kalium-(*N*-(4-methoxyaminophenyl)imino)phenylacetat, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 0.5 mol% $Pd(F_6\text{-acac})_2$, 1 mol% $P(o\text{Tol})_3$, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 150 °C, 16 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, b) Kaliumoxo(phenyl)acetat anstelle von Kalium-(*N*-(4-methoxyaminophenyl)imino)phenylacetat.

Die Modellreaktion mit dem α-Iminocarboxylat liefert bei 150 °C bereits ohne Additiv deutlich höhere Ausbeuten als die Reaktion des entsprechenden α-Oxocarboxylats (Einträge 1-2). Zahlreiche der getesteten Additive zeigen keinen nennenswerten Einfluß auf die Ausbeute (Einträge 5-8), einzelne verringern diese (Einträge 3, 9). Einzig Triphenylboran (Eintrag 4) und zahlreiche Trifluormethansulfonsäuresalze (Einträge 10-14) lassen einen merklich positiven Effekt erkennen. Dieser scheint dabei – zumindest im Falle des Indium(III)trifluormethansulfonats – nicht mit der Additivmenge zu skalieren (Einträge 16-17). Der Abstand zur entsprechenden Reaktion des α-Oxocarboxylats (Eintrag 15) nimmt dabei deutlich zu.

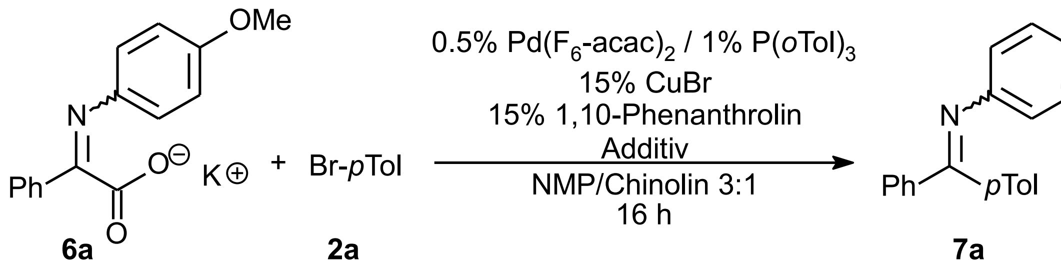
Der Reaktionsmechanismus der Decarboxylierenden Iminsynthese dürfte zur entsprechenden Ketonsynthese analog verlaufen (Schema 62).



Schema 62: Decarboxylierende Iminsynthese

In der nächsten Versuchsreihe untersuchten wir, ob durch andere Magnesiumsalze höhere Ausbeuten zu erzielen sind bzw. ob eine weitere Absenkung der Temperatur möglich wird (Tabelle 12). Das Hauptaugenmerk lag auf Magnesiumsalzen mit schwach koordinieren-den Anionen.

Tabelle 12: Test verschiedener Additive



6a **2a** **7a**

Eintrag	**Additiv**	**T (°C)**	**Ausbeute (%)**[a]
1	$Mg(OTf)_2$ (10 mol%)	150	75
2	$Mg(OTf)_2$ (5 mol%)	"	72[b]
3	"	"	0[bc]
4	"	140	70[b]
5	$Mg(ClO_4)_2$ (5 mol%)	"	62[b]
6	MgO (5 mol%)	"	17[b]
7	$MgSO_4$ (5 mol%)	"	38[b]
8	-	130	22
9	$Mg(OTf)_2$ (5 mol%)	"	36
10	$Mg(ClO_4)_2$ (5 mol%)	"	34
11	MgF_2 (5 mol%)	"	21
12	Mg_3N_2 (9 mol%)	"	24
13	$MgSiO_3$ (5 mol%)	"	22

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kalium-(*N*-(4-methoxyaminophenyl)imino)phenylacetat, 1.0 mmol 4-Brom-toluol, 0.5 mol% $Pd(F_6\text{-acac})_2$, 1 mol% $P(o\text{Tol})_3$, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 150 °C, 16 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, b) 21 h, c) ohne CuBr und 1,10-Phenanthrolin.

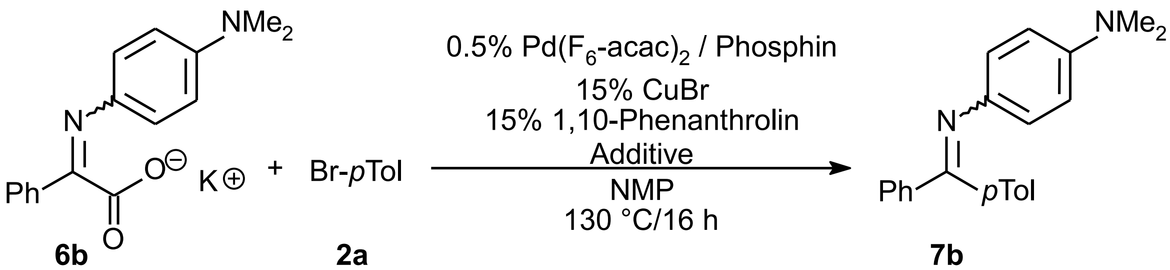
Darüber hinaus wurden Zinn(II)-, Zink-, Kalium-, Natrium- und Aluminiumtrifluor-methansulfonat sowie Natrium-*p*-toluolsulfonat als Additive getestet, die jeweils keinen merklichen Effekt zeigten. Der positive Einfluß auf die Reaktionsausbeute war bei Magnesiumtrifluormethansulfonat unter allen getesteten Additiven am größten (Tabelle 12, Einträge 1-2, 4, 9). Eine direkt durch Magnesium katalysierte Decarboxylierung kann dabei ausgeschlossen werden (Eintrag 3).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß durch den Zusatz von 5 mol% Magnesiumtrifluormethan-sulfonat mit den von *p*-Anisidin abgeleiteten Substraten eine Absenkung der Reaktions-temperaturen von 170 °C auf 140 °C möglich ist, wobei die Ausbeute auf ca. 70 % sinkt.

Wir setzten unsere Untersuchungen mit den von *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin abgeleiteten α-Iminocarboxylaten (**7b**) fort. Dabei zeigte sich, daß die Ausbeuten durchweg über jenen des *p*-Anisidinderivats lagen. Bereits bei 130 °C zeigte sich eine GC-Ausbeute von 77 %. Im Interesse einer guten chromatographischen Aufreinigung der Produkte gingen wir von den bisher verwendeten NMP-Chinolin-Mischungen zu reinem NMP als Lösungsmittel über. Aufgrund des basischen Charakters der Produkte kann das Chinolin nicht einfach durch Säurebehandlung aus der Reaktionsmischung entfernt werden.

Der Vergleich mit dem optimierten Katalysatorsystem der später entwickelten Tandem-Iminsynthese (vgl. Kapitel 4.3, S. 152) ergab, daß das bidentate Phosphin 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen gegenüber Tri(*o*-tolyl)phosphin zu deutlich besseren Ausbeuten führt (Tabelle 13, Einträge 1-2). Ferner zeigte sich, daß der Zusatz von Molsieben als weiteres Additiv neben Magnesiumtrifluormethansulfonat eine Verbesserung der Reaktionsausbeuten bewirkt (Einträge 4-5). Deshalb kam bei der Untersuchung der Anwendungsbreite dieses verbesserte System zum Einsatz.

Tabelle 13: Katalysatorsysteme der Decarboxylierenden Ketonsynthese und der Tandem-Iminsynthese im Vergleich



6b **2a** **7b**

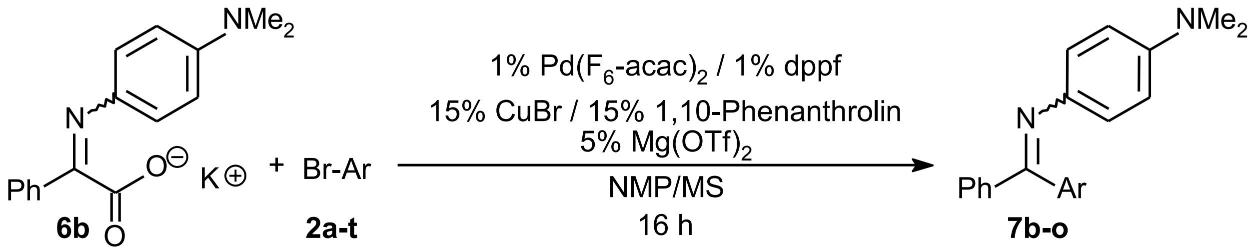
Eintrag	Phosphin (mol%)	Additive	Ausbeute (%)[a]
1	$P(oTol)_3$ (1)	Molsiebe	27
2	dppf (0.5)	"	40
3	$P(oTol)_3$ (1)	$Mg(OTf)_2$ (5 mol%)	62
4	dppf (0.5)	"	68
5	"	Molsiebe, $Mg(OTf)_2$ (5 mol%)	85

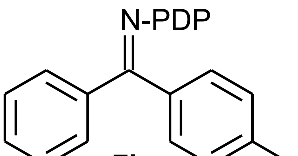
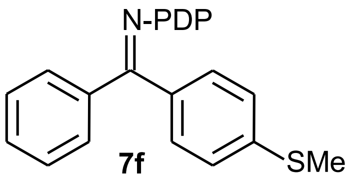
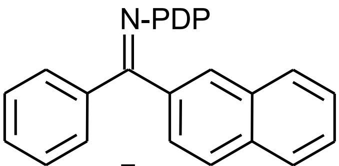
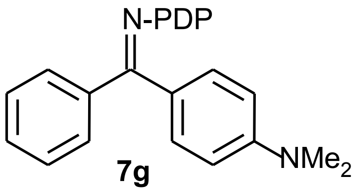
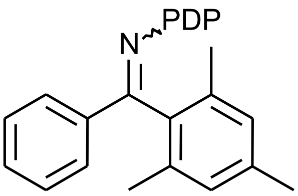
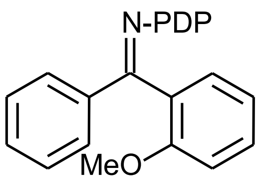
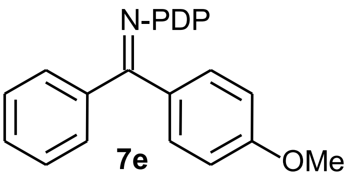
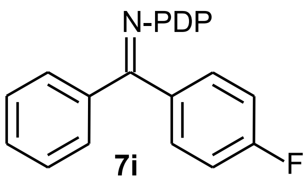
Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kalium-(*N*-(4-methoxyaminophenyl)imino)phenylacetat, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 0.5 mol% $Pd(F_6\text{-acac})_2$, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP, 130 °C, 16 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

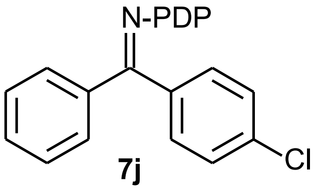
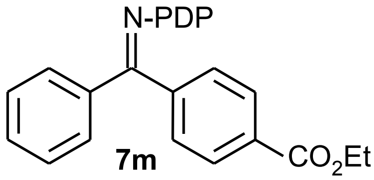
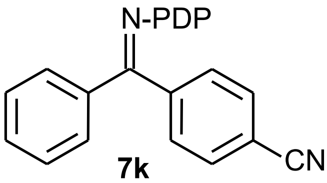
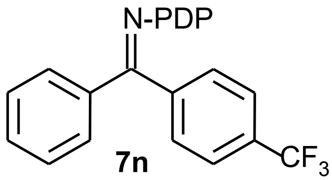
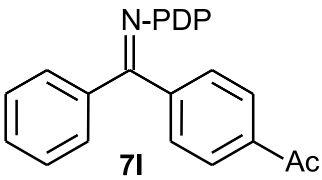
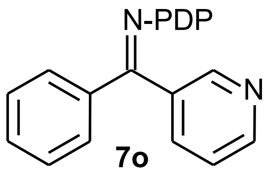
Wir begannen mit dieser optimierten Methode die Untersuchung der Anwendungsbreite hinsichtlich des verwendeten Arylbromids (Tabelle 14). Die Menge an Palladiumkatalysator

wurde hierzu auf 1 mol% erhöht, um auch für weniger reaktive Edukte möglichst vollständige Reaktionsumsätze zu erzielen.

Tabelle 14: Anwendungsbreite für verschiedene Aryl- und Heteroarylbromide



Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
1	 **7b**	83	5	 **7f**	64
2	 **7c**	53	6	 **7g**	50
3	 **7d**	10[a]	7	 **7h**	58
4	 **7e**	82	8	 **7i**	75

Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
9	 **7j**	86	12	 **7m**	70
10	 **7k**	77	13	 **7n**	82
11	 **7l**	57	14	 **7o**	84

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kalium-(*N*-(4-dimethylaminophenyl)imino)phenylacetat, 1.0 mmol Arylhalogenid, 1 mol% Pd(F_6-acac)$_2$, 1 mol% dppf, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 5 mol% Mg(OTf)$_2$, 200 mg Molsiebe (3 Å), 2 ml NMP, 130 °C, 16 h, isolierte Ausbeuten. PDP = 4-(Dimethylamino)phenyl, a) GC-Ausbeute mit Tetradecan als internem Standard

Die neu entwickelte Iminsynthese ist für die Kreuzkupplung elektronenreicher (Einträge 4-7) und elektronenarmer (Einträge 10-13) Bromaromaten sowie -heteroaromaten (Eintrag 14) gut geeignet, viele funktionelle Gruppen werden toleriert. Bei erheblicher sterischer Hinderung werden nur geringe Ausbeuten beobachtet (Eintrag 3). Ein Austausch des *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamins (**5b**) mit ungeschützten Carbonylgruppen wird unter den Reaktionsbedingungen nicht beobachtet (Eintrag 11).

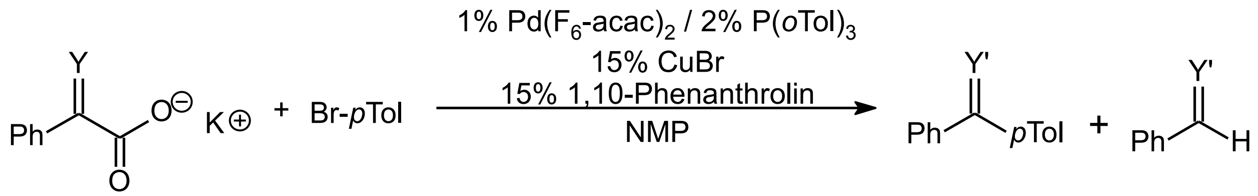
Die Untersuchung der Anwendungsbreite für weitere Iminocarboxylate gestaltete sich schwierig, weil für jedes Beispiel das entsprechende Kaliumsalz in ausreichend hoher Reinheit dargestellt werden mußte. Es ist fraglich, ob dieser zusätzliche Aufwand gerechtfertigt ist, auch wenn das Ziel einer Decarboxylierenden Kreuzkupplung bei niedrigeren Reaktionstemperaturen durch den Einsatz präformierter Kalium-α-iminocarboxylate zweifellos erreicht wurde.

4.3. Decarboxylierende Tandem-Iminsynthese

Auf der Suche nach Möglichkeiten, die Präformierung der Kalium-α-iminoacetate als zusätzliche Synthesestufe einzusparen, untersuchten wir, inwiefern die *in-situ*-Kondensation eines Kalium-α-oxoacetats (**1**) mit einem primären Amin (**5**) direkt in der Reaktionsmischung der Kreuzkupplung gelingt. Dieses Teilprojekt wurde gemeinsam mit Herrn Bingrui Song, M.Sc. bearbeitet, daher können die vorgestellten Ergebnisse ggf. auch Teil seiner Promotionsschrift werden.

Das bei der Kondensation zwangsläufig anfallende Reaktionswasser sollte durch zugesetzte Molekularsiebe gebunden werden (Tabelle 15, Einträge 6-7).

Tabelle 15: Kreuzkupplungen präformierter und in situ erzeugter α-Iminocarboxylate



1a Y = O
6b Y = N-PDP
2a
3a Y' = O
7b Y' = N-PDP
8a Y' = N-Cy

Eintrag	Y	Additive	T (°C)	t (h)	Prod. (%)[a]	Protodec. (%)[b]
1	O	-	170	16	56 (**3a**)	15
2	PDP-N	-	"	"	92 (**7b**)	28
3	O	-	100	"	<1 (**3a**)	-
4	PDP-N	-	"	6	4 (**7b**)	4
5	O	PDP-NH_2	"	16	9 (**7b**)	14
6	"	PDP-NH_2, Molsiebe (3 Å)	"	"	51 (**7b**)	27
7	"	CyNH_2, Molsiebe (3 Å)	"	"	100 (**8a**)	16

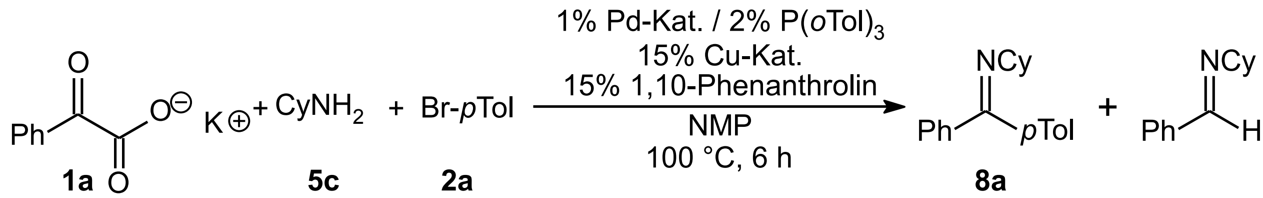
Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumsalz, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd(F_6-acac)$_2$, 2 mol% P(*o*Tol)$_3$, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 1.2 Äquivalente Additiv (bei Molsieben 200 mg), 2 ml NMP. a) korrigierte, b) GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Diese ersten Stichversuche zeigten, daß es tatsächlich erstmals gelingt, eine kupferkatalysierte Decarboxylierende Kreuzkupplung in Gegenwart acider Protonen durchzuführen (Einträge 5-7). Durch das bei der Reaktion entstehende Wasser werden nur geringe Ausbeuten und in deutlichem Umfang Protodecarboxylierung beobachtet (Eintrag 5). Der Zusatz von Molsieben reduzierte diese unerwünschte Nebenreaktion und führt zu deutlich höheren Ausbeuten des gewünschten Produkts (Einträge 6-7). Die

Möglichkeit, das primäre Amin direkt einzusetzen, erlaubte erstmals Versuche mit elektronenreicheren aliphatischen Aminen wie *n*-Pentanamin oder Cyclohexanamin, die – extrapoliert man die für aromatische Amine gefundene Tendenz – für die Decarboxylierung bei tieferen Temperaturen besonders geeignet sein sollten. Diese Hypothese erwies sich im Experiment als richtig, mit Cyclohexanamin (**5c**, Eintrag 7) wurde ein besonders vorteilhaftes Edukt identifiziert.

Wir nahmen diese ermutigenden Ergebnisse als Startpunkt, um bei kürzeren Reaktionszeiten die Leistung des Katalysatorsystem weiter zu optimieren, so daß eine weitere Absenkung der Reaktionstemperatur möglich wird bzw. auch weniger reaktive Edukte in guten Ausbeuten gekuppelt werden können. Wir begannen die Tests mit dem Vergleich verschiedener Kupfer- und Palladiumquellen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Vergleich verschiedener Kupfer- und Palladiumkatalysatoren



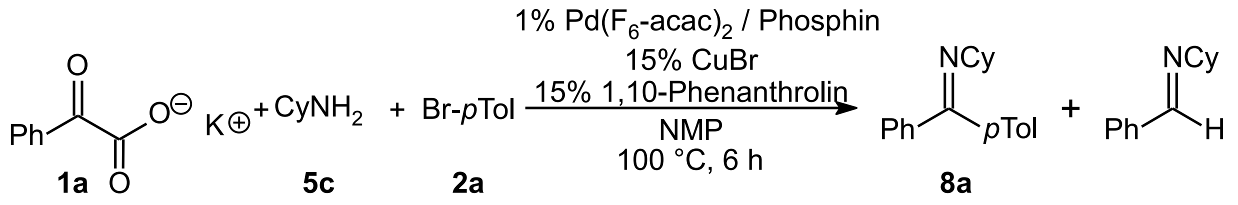
Eintrag	Cu-Kat.	Pd-Kat.	8a (%)[a]	Protodec. (%)[b]
1	CuBr	Pd(F_6-acac)$_2$	49	10
2	CuI	"	43	11
3	Cu_2O	"	5	3
4	$CuCl_2$	"	20	14
5	-	"	0	10
6	CuBr	$PdCl_2$	51	11
7	"	Pd(OAc)$_2$	38	9
8	"	Pd(acac)$_2$	42	9
9	"	(dba)$_2$Pd	48	10

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.2 mmol Cyclohexanamin, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd, 2 mol% P(*o*Tol)$_3$, 15 mol% Cu, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 200 mg Molsiebe (3 Å), 2 ml NMP, 100 °C, 6 h. a) korrigierte, b) GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Die getesteten Alternativen zeigen, verglichen mit der Referenzreaktion (Eintrag 1), geringere oder annähernd gleiche (Einträge 6, 9) Ausbeuten.

Einen deutlichen Einfluß auf die Ausbeute zeigte das eingesetzte Phosphin (Tabelle 17).

Tabelle 17: Einfluß des Phosphinliganden



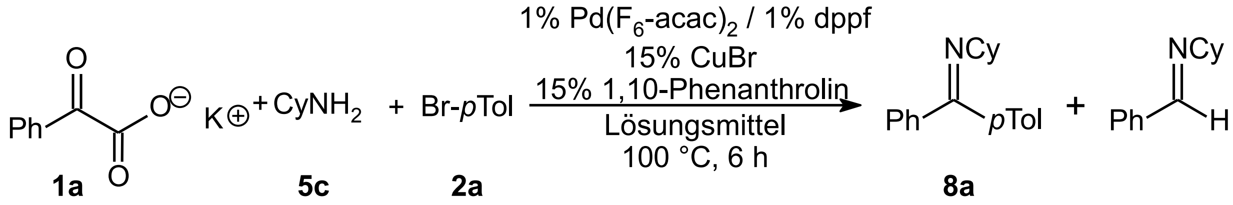
Eintrag	Phosphin	Menge (%)	8a (%)[a]	Protodec. (%)[b]
1	(*o*-Tol)$_3$P	2	49	10
2	-		27	10
3	PCy$_3$	2	37	9
4	PPh$_3$	2	43	10
5	(*p*-MeOC$_6$H$_4$)$_3$P	"	38-82	9-17
6	(*p*-ClC$_6$H$_4$)$_3$P		47	11
7	BINAP	1	69	14
8	dppm	"	14	9
9	dppe	"	57	11
10	dppb	"	77	14
11	dppf	"	81	13

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.2 mmol Cyclohexanamin, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd(F$_6$-acac)$_2$, Phosphin, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 200 mg Molsiebe (3 Å), 2 ml NMP, 100 °C, 6 h. a) korrigierte, b) GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Die besten Ergebnisse wurden mit chelatisierenden Phosphinen mit großem Bißwinkel (Einträge 7, 10-11) erzielt[134]. Elektronenreiche monodentate Phosphine führten mitunter auch zu guten Ausbeuten, die jedoch nicht zuverlässig reproduziert werden konnten (Eintrag 5). Der Umfang der Protodecarboxylierung betrug in allen Fällen zwischen 10-15 %, d.h. der 20%ige Überschuß an α-Oxocarboxylat ist ausreichend groß bemessen.

Zum Abschluß der Optimierung wurde der Einfluß des Lösungsmittels auf die Ausbeute der Modellreaktion untersucht (Tabelle 18).

Tabelle 18: Einfluß des Lösungsmittels

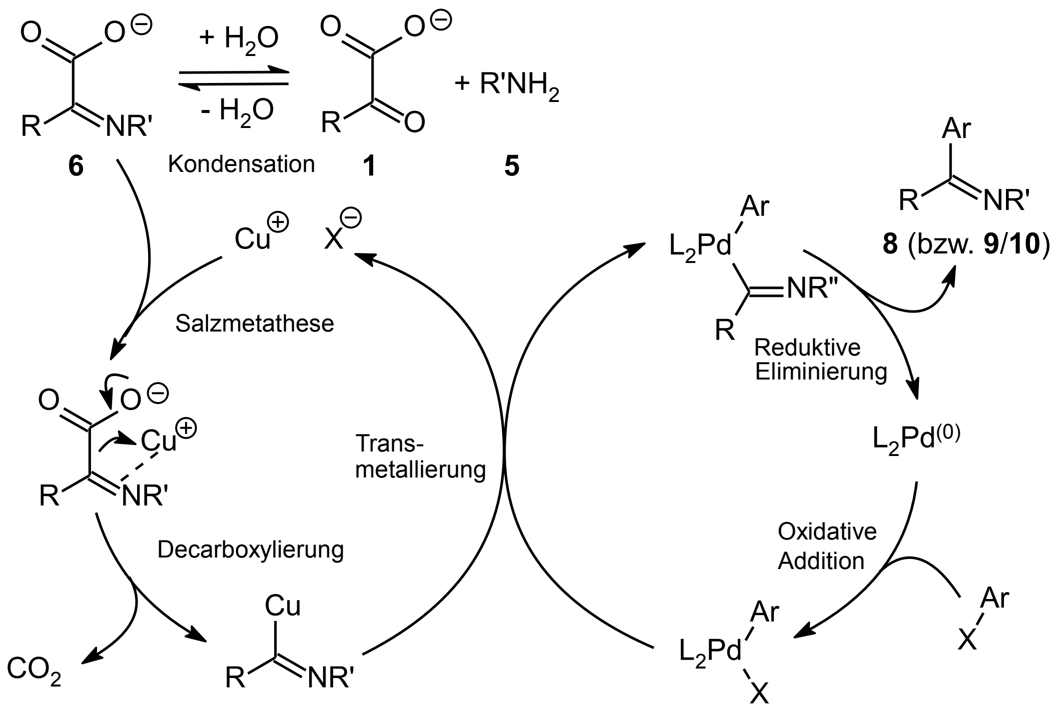


Eintrag	Lösungsmittel	8a (%)[a]	Protodec. (%)[b]
1	NMP	81	13
2	Chinolin	93	16
3	DMF	43	12
4	DMPU	5	11
5[c]	NMP	92	13
6[c,d]	"	80	11

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.2 mmol Cyclohexanamin, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd(F_6-acac)$_2$, 1 mol% dppf, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 200 mg Molsiebe (3 Å), 2 ml Lösungsmittel, 100 °C, 6 h. a) korrigierte, b) GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, c) 16 h, d) 0.5 % Pd(F_6-acac)$_2$, 0.5 mol% dppf, 10 % TBAB, 80 °C.

Es zeigte sich, daß mit Chinolin als Lösungsmittel bereits nach 6 Stunden nahezu quantitativer Umsatz erzielt wird. Die Abtrennung des Azomethins (**8a**) von Lösungsmittel gestaltet sich im Falle von Chinolin als Lösungsmittel jedoch erheblich schwieriger. Mit NMP als Lösungsmittel wurde unter den so optimierten Bedingungen nach 16 h bei nur 80 °C für die Modellreaktion bereits eine Ausbeute von 80 % detektiert.

Wir gehen davon aus, daß die Tandemreaktion nach folgendem Mechanismus abläuft (Schema 63).



Schema 63: Mechanismus der Decarboxylierenden Tandem-Iminsynthese

Im ersten Schritt wird das α-Iminocarboxylat (**6**) in einem vorgelagerten Gleichgewicht aus einem α-Oxocarboxylat (**1**) und einem primären Amin (**5**) *in situ* erzeugt. Der weitere Reaktionsmechanismus entspricht jenem der Decarboxylierenden Iminsynthese mit präformierten α-Iminocarboxylaten (Schema 62, S. 142).

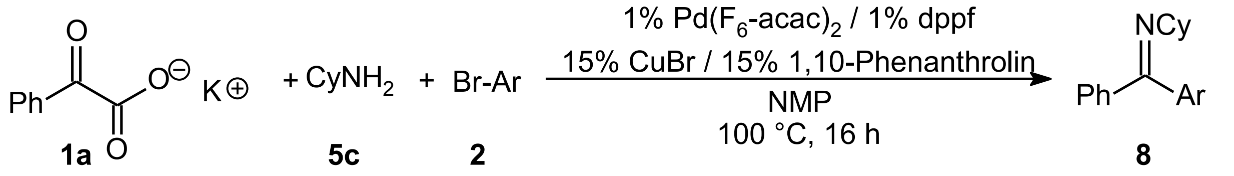
Es ist aus mehreren Gründen überraschend, daß die neu gefundene Tandem-Iminsynthese gelingt:

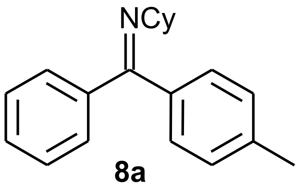
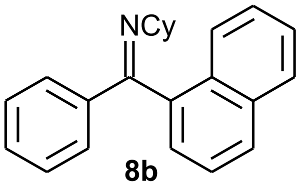
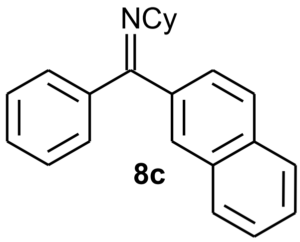
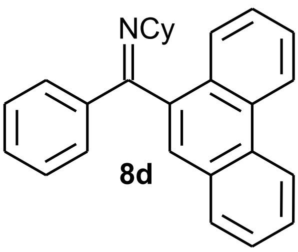
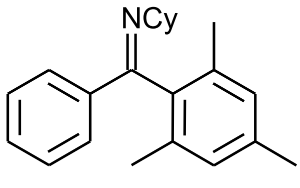
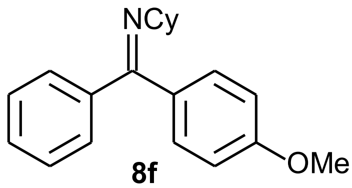
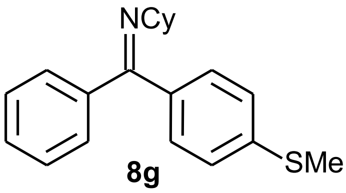
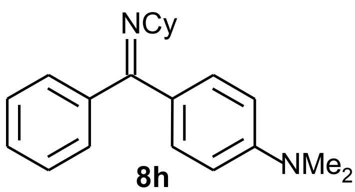
- Die Iminbildung verläuft üblicherweise protonenkatalysiert, eine Präformierung von Kalium-α-iminocarboxylaten (**6**) aus Kalium-α-oxoacetaten (**1**) und einem primären aliphatischen Amin gelingt nicht. Denkbar wäre ein durch Molekularsiebe katalysierter Prozeß[135].

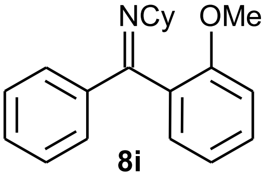
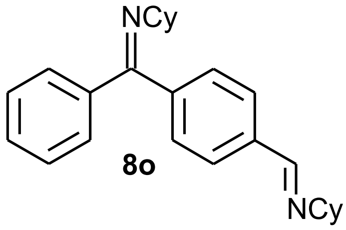
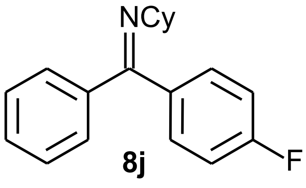
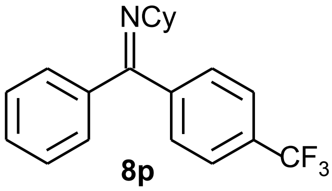
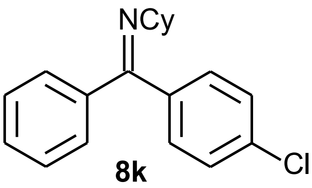
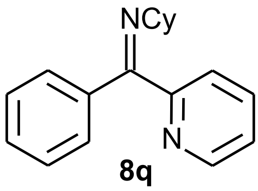
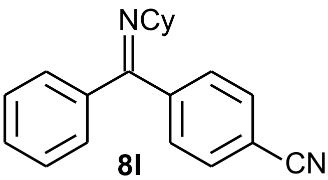
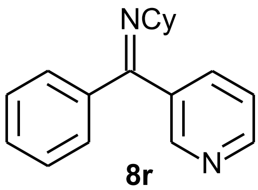
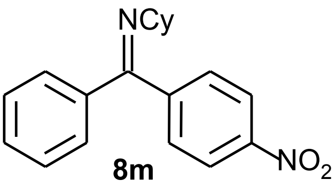
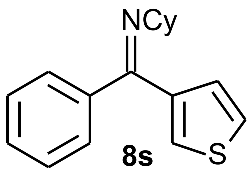
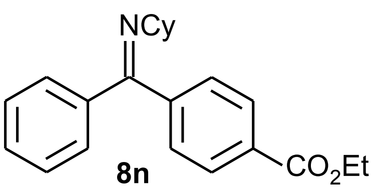
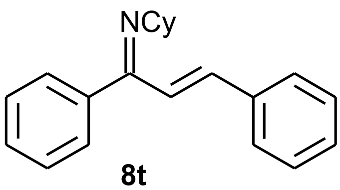
- Trotz der unvermeidbaren Bildung eines Äquivalents Wasser ist es nicht erforderlich, das α-Oxocarboxylat **1** in großem Überschuß einzusetzen, um Verluste durch Protodecarboxylierung auszugleichen.

Die Decarboxylierende Tandem-Iminsynthese ist eine Multikomponentenreaktion mit drei variablen Positionen. Wir begannen die Untersuchungen hinsichtlich der Anwendungsbreite mit der Variation des Arylhalogenids (Tabelle 19).

Tabelle 19: Anwendungsbreite für verschiedene Aryl- und Heteroarylbromide



Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
1	 **8a**	91
2	 **8b**	58
3	 **8c**	93
4	 **8d**	66
5	 **8e**	2[a]
6	 **8f**	90
7	 **8g**	92
8	 **8h**	85

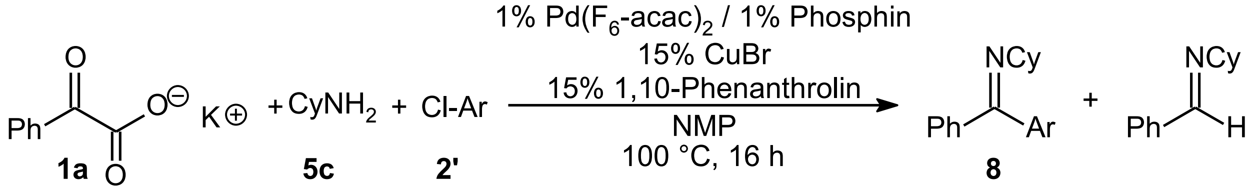
Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
9	 **8i**	86	15	 **8o**	54[b]
10	 **8j**	73	16	 **8p**	65
11	 **8k**	94	17	 **8q**	47
12	 **8l**	95	18	 **8r**	91
13	 **8m**	57	19	 **8s**	85
14	 **8n**	83	20	 **8t**	45[c]

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.2 mmol Cyclohexanamin, 1.0 mmol Arylhalogenid, 1 mol% Pd(F_6-acac)$_2$, 1 mol% dppf, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 200 mg Molsiebe (3 Å), 2 ml NMP, 100 °C, 16 h, isolierte Ausbeuten, a) GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, b) 2.2 mmol Cyclohexanamin, c) nach Hydrolyse wurde das Keton isoliert.

Es zeigte sich, daß die neue Methode zur Eintopfsynthese von Azomethinen geeignet ist, um elektronenreiche (Tabelle 19, Einträge 6-9) und -arme (Einträge 12-16) Arylbromide in guten bis sehr guten Ausbeuten zu kuppeln. Eine leichte sterische Hinderung des Bromaromaten (Einträge 2, 4, 9) wird toleriert, erst bei 2,6-disubstituierten Kohlenstoff-elektrophilen (Eintrag 5) wird das Produkt nur noch in Spuren detektiert. In guten Ausbeuten gekuppelt wurden mehrere bromierte Heteroaromaten (Einträge 17-19), Vinylbromide (Eintrag 20) ergaben dagegen nur mäßige Ausbeuten.

Wir verwendeten 4-Chlortoluol (**2'a**) und verschiedene Liganden aus der Gruppe der 2-Dialkylphospinobiphenyle (Schema 64) zur Untersuchung, inwiefern die Methode auf die Kupplung von Chloraromaten übertragbar ist (Tabelle 20)[136].

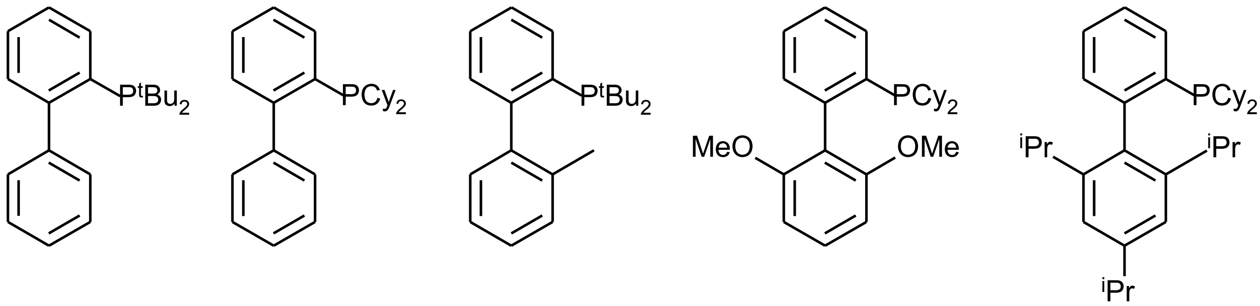
Tabelle 20: Kupplung von Arylchloriden



Eintrag	Ar	Phosphin (vgl. Schema 64)	Prod. (%)[a]	Protodec. (%)[b]
1	*p*Tol (**2'a**)	I (JohnPhos)	2 (**8a**)	16
2	"	II	3 (**8a**)	18
3	"	III	5 (**8a**)	21
4	"	IV (SPhos)	13 (**8a**)	17
5	"	V (XPhos)	76[c] (**8a**)	18
6	*p*-$MeOC_6H_4$ (**2'g**)	"	39[b] (**8f**)	13

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.2 mmol Cyclohexanamin, 1.0 mmol 4-*Chlor*toluol, 1 mol% Pd(F_6-acac)$_2$, 1 mol% Phosphin, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 200 mg Molsiebe (3 Å), 2 ml NMP, 100 °C, 16 h. a) korrigierte, b) GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, c) isolierte Ausbeute.

Unsere Versuche zeigten, daß die für die Aktivierung von Chloraromaten (**2'**) in der Decarboxylierenden Biarylsynthese verwendeten Bedingungen nicht ohne weiteres auf die neue Tandem-Kreuzkupplung übertragbar sind (Eintrag 1)[144]. Erst mit dem besonders aktiven Liganden Xphos (Schema 64, V) gelang in der Modellreaktion auch die Kupplung nichtaktivierter Arylchloride in guten Ausbeuten (Eintrag 5). Mit dem sehr elektronen-reichen und damit desaktivierten 4-Chloranisol (**2'g**) konnte immerhin eine Ausbeute von 39 % zum entsprechenden Azomethin (**8f**) erreicht werden (Eintrag 6).

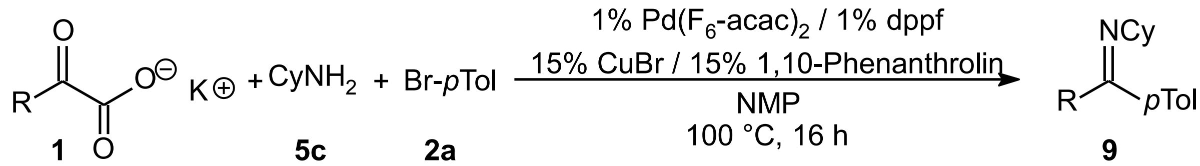


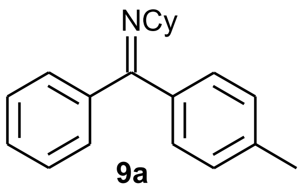
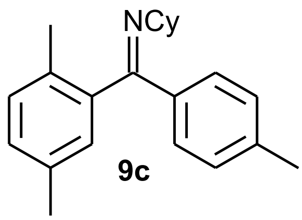
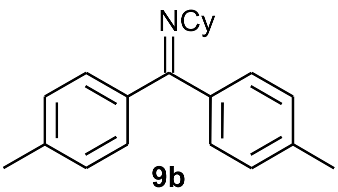
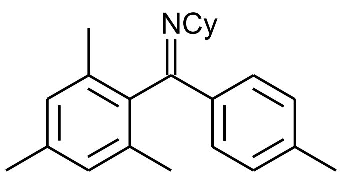
I **II** **III** **IV** **V**

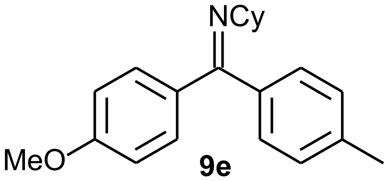
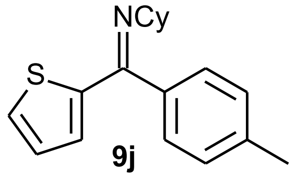
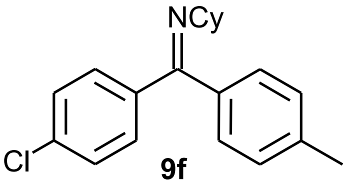
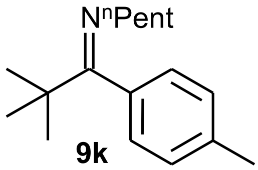
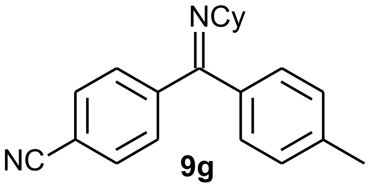
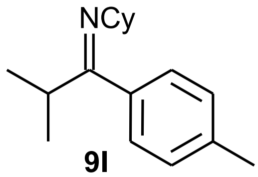
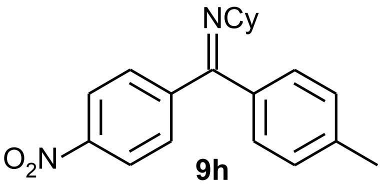
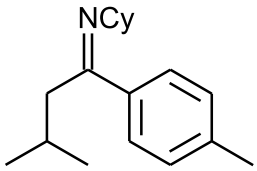
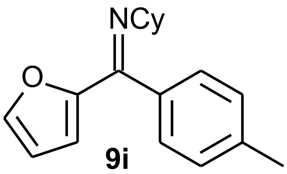
Schema 64: Liganden aus der Gruppe der 2-Dialkylphospinobiphenyle

Im Anschluß setzten wir die Untersuchung der Anwendungsbreite mit der Variation des Kaliumoxoacetats in der Modellreaktion fort (Tabelle 21).

Tabelle 21: Anwendungsbreite für verschiedene Kaliumoxoacetate



Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
1	 NCy **9a**	91	3	 NCy **9c**	66
2	 NCy **9b**	62	4	 NCy **9d**	4[a]

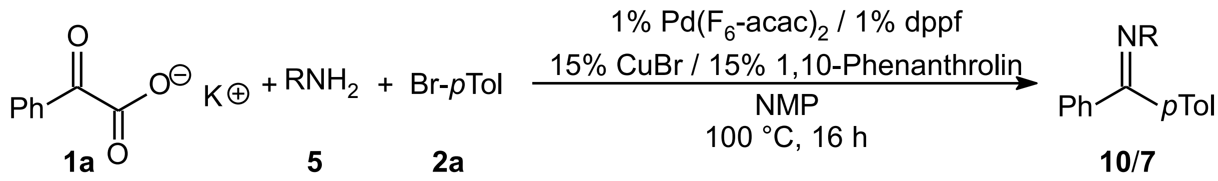
Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
5	 **9e**	34	10	 **9j**	53
6	 **9f**	89	11	 **9k**	60[b,c]
7	 **9g**	94	12	 **9l**	43[b,d]
8	 **9h**	10[a]	13	 **9m**	31[a,b]
9	 **9i**	71			

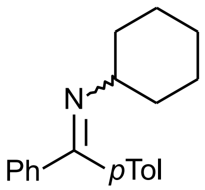
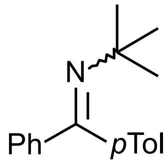
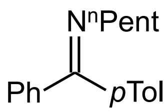
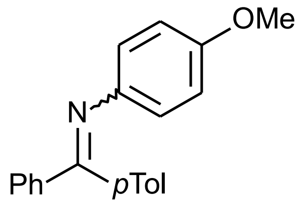
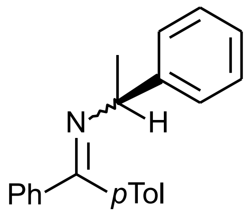
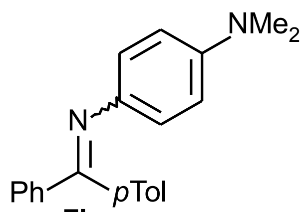
Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxoacetat, 1.2 mmol Cyclohexanamin, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd(F_6-acac)$_2$, 1 mol% dppf, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 200 mg Molsiebe (3 Å), 2 ml NMP, 100 °C, 16 h, isolierte Ausbeuten, a) GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, b) 36 h, c) ^{n}PentNH$_2$ anstelle von CyNH$_2$, d) nach Hydrolyse wurde das entsprechende Keton isoliert.

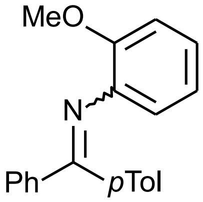
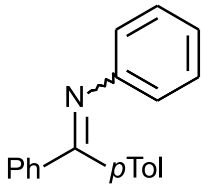
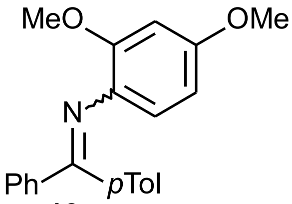
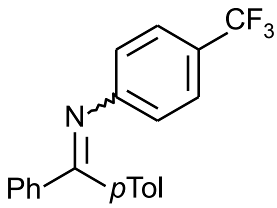
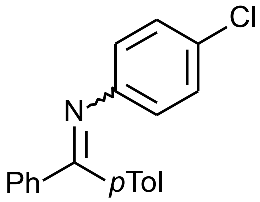
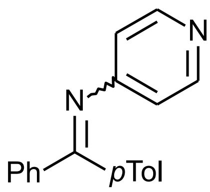
Es zeigte sich, daß mit unserem neu entwickelten Verfahren zahlreiche Aryl- (Einträge 1-8), Heteroaryl- (Einträge 9-10) und auch Alkyloxoacetate (Einträge 11-13) zu den entsprechenden Azomethinen gekuppelt werden konnten. Die Umsetzung der letztgenannten Substrate ergibt allerdings trotz längerer Reaktionszeit eher geringe Ausbeuten, vermutlich bedingt durch sterische Hinderung (bei Eintrag 11) bzw. die Neigung der tautomeren Enamine (Einträge 12-13) zu unerwünschten Folgereaktionen.

Unsere Untersuchungen bezüglich verschiedener Amine zeigten, daß die Wahl des Amins den stärksten Einfluß auf die neu entwickelte Multikomponentenreaktion besitzt, denn das Amin kontrolliert die elektronischen Eigenschaften der Kupfer-Iminoylspezies und die sterische Abschirmung des Reaktionszentrums. Wir haben Vertreter mit primärem, sekundären und tertiären Alkylresten sowie aromatischen Substituenten am Stickstoff in Tandem-Iminsynthesen eingesetzt (Tabelle 22).

Tabelle 22: Anwendungsbreite für verschiedene primäre Amine



Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
1	 **10a**	91	4		0
2	 **10b**	87	5	 **7a**	66[a]
3	 **10c**	64	6	 **7b**	60[a]

Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
7	 **10d**	73[a]	10	 **10g**	53[a]
8	 **10e**	81[a]	11	 **10h**	16[a,b]
9	 **10f**	75[a]	12		0[a]

Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxo(phenyl)acetat, 1.2 mmol Amin, 1.0 mmol 4-Bromtoluol, 1 mol% Pd(F_6-acac)$_2$, 1 mol% dppf, 15 mol% CuBr, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 200 mg Molsiebe (3 Å), 2 ml NMP, 100 °C, 16 h, isolierte Ausbeuten, a) 130 °C, b) GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Die besten Ausbeuten wurden mit sekundären (Tabelle 22, Einträge 1, 3) und primären (Eintrag 2) Alkylresten beobachtet. Mit tertiären Resten (Eintrag 4) wurde – vermutlich wegen sterischer Hinderung – keinerlei Ausbeute detektiert, aromatische Amine (Einträge 5-12) erforderten erhöhte Reaktionstemperaturen von 130 °C. Mit elektronenarmen Anilinen (Einträge 11-12) wurden allenfalls geringe Mengen des jeweiligen Produkts mittels GC-MS nachgewiesen.

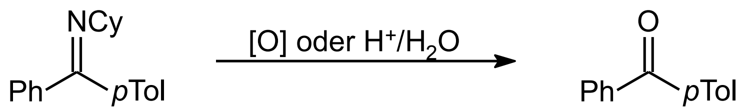
Die neu entwickelte Decarboxylierende Tandem-Iminsynthese erlaubt die selektive und gleichzeitig effiziente Verknüpfung dreier Moleküle, verglichen mit anderen Decarboxylierenden Kreuzkupplungsreaktionen unter äußerst milden Reaktionsbedingungen. Wie unsere Versuche zeigten, werden dabei zahlreiche funktionelle Gruppen toleriert.

4.4. Umsetzungen von *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (8a)

Im Anschluß sollen einzelne Folgereaktionen des *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-cyclohexanamin (**8a**) illustrieren, welch reichhaltige Folgechemie mit den Produkten möglich ist, die das neue Verfahren liefert. Dieses Teilprojekt wurde gemeinsam mit Herrn Bingrui Song, M.Sc. bearbeitet, daher können die vorgestellten Ergebnisse ggf. auch Teil seiner Promotionsschrift werden.

Wir begannen unsere Arbeiten mit der Umsetzung zum jeweiligen Keton, was der Entfernung einer Schutzgruppe entspräche. Dies kann entweder oxidativ oder hydrolytisch geschehen.

Tabelle 23: Synthese von 4-Methylbenzophenon aus N-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin



8a **3a**

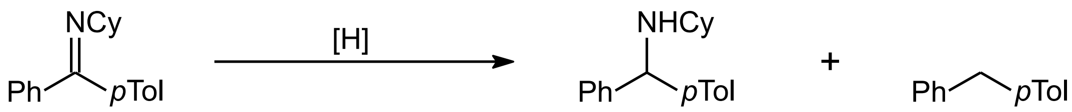
Eintrag	Bedingungen	T (°C)	t (h)	Ausb. (%)[a]
1[b]	2.8 Äq. $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$	25	8	30
2[b]	"	"	16	13
3	SiO_2, $CHCl_3$	60	2	90

Reaktionsbedingungen: 16 h, a) GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, b) quantitativ umgesetzte Reaktionsmischung ohne Aufarbeitung eingesetzt.

Die Versuche zeigten, daß beide Wege gangbar sind, die Hydrolyse (Eintrag 3) jedoch erheblich einfacher, sauberer und glatter verläuft. Nur bei besonders hydrolysestabilen Azomethinen wie den *N*,*N*-*p*-Phenylendiamin-Derivaten erscheint eine oxidative Spaltung notwendig zu sein.

Die Reduktion zum Amin ist eine Möglichkeit, alle drei bei der Synthese der Imine eingesetzten Komponenten in einem Folgeprodukt zu vereinen. Dies kann z.B. mit komplexen Hydriden oder heterogenkatalysiert mit Wasserstoff erfolgen. Wir haben die Bedingungen untersucht, unter denen unser Modellsubstrat *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**8a**) zum entsprechenden *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methyl]cyclohexanamin (**11a**) reduziert werden kann (Tabelle 24).

Tabelle 24: Reduktion von N-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin



8a **11a** **12a**

Eintrag	Reduktions-mittel	Kat./Additiv	Lösungs-mittel	T (°C)	Ausb. (%)[a]	Ausb. (%)[b]
1	2 Äq. $LiAlH_4$	-	THF	40	0	0
2	3 Äq. $LiAlH_4$	1 Äq. $AlCl_3$	"	"	66	0
3	3 Äq. $NaBH_4$	-	"	60	4	0
4	"	1 Äq. $AlCl_3$	"	"	97	0
5	3 Äq. $LiAlH_4$	-	"	"	100	0
6[c]	10 bar H_2	Pd aus Reaktion	NMP	80	0	0
7	"	5% Pt/C	EtOH	"	44	27
8	"	5% Pd/C	"	"	0	91

Reaktionsbedingungen: THF, 16 h, a) korrigierte, b) GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, c) quantitativ umgesetzte Reaktionsmischung ohne Aufarbeitung eingesetzt.

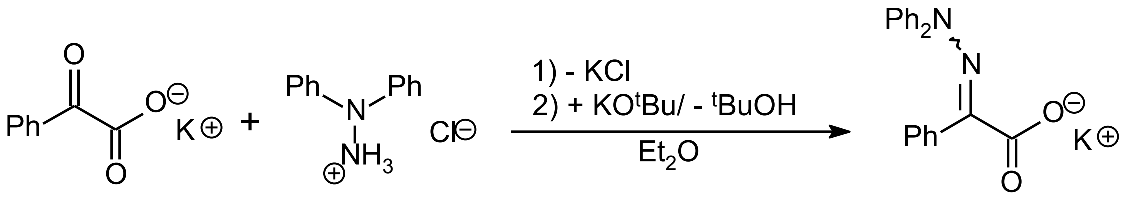
Unsere Versuche ergaben, daß die Reduktion sowohl mit einer Kombination von Natriumboranat und Aluminiumchlorid als auch mit Lithiumalanat möglich ist. Quantitative Umsätze werden jedoch erst bei erhöhter Temperatur erreicht (Einträge 4-5). Als Ursache für diese geringe Reaktivität kommen die geringe Polarität der C=N-Bindung im Ketimin und die sterische Abschirmung sowie eine mögliche Komplexierung der Hydridüberträger durch das Stickstoffatom in Frage.

Wir wollten auch untersuchen, inwiefern eine Hydrierung der Doppelbindung mit Wasserstoff im Autoklaven mit Palladium- oder Platinkatalysatoren möglich ist (Einträge 6-8). Die in der Reaktionsmischung vorliegenden Reste des Palladium-Kreuzkupplungskatalysators zeigten keinerlei Hydrieraktivität (Eintrag 6). Es zeigte sich, daß sowohl Platin auf Aktivkohle als auch der entsprechende Palladiumkatalysator zur

Reduktion von **8a** geeignet sind. Mit Platin wird ein Produktgemisch aus dem entsprechenden Amin und 4-Benzyltoluol (**12a**) erhalten, letzteres entsteht durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzhydrylgruppe[137]. Mit Palladium wird das Imin unter den Reaktionsbedingungen vollständig entfunktionalisiert, während Benzophenon nur zum Alkohol reduziert wird. Damit stellt diese Umsetzung eine Alternative zur Wolff-Kishner-Reduktion dar, die ohne toxisches Hydrazin auskommt und bei deutlich milderen Bedingungen durchgeführt werden kann (Eintrag 8)[138].

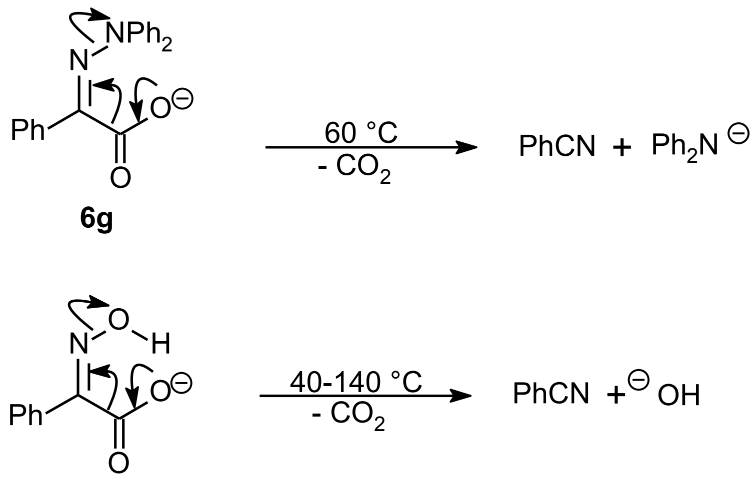
4.5. Versuche mit α-Hydrazonoacetaten

Neben primären Aminen können auch andere *N*-Nucleophile wie Hydrazine oder Hydroxylamine Kondensationsreaktionen mit Carbonylverbindungen eingehen. So konnte durch Reaktion von *N*,*N*-Diphenylhydrazin-hydrochlorid (**5l·HCl**) mit Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**) und nachfolgende Deprotonierung mit Kalium-*tert.*-butoxid in Diethylether Kalium-phenyl-*N*-(*N'*,*N'*-diphenyl)hydrazonoacetat (**6g**) in eher mäßigen Ausbeuten erhalten werden.



*Schema 65: Synthese des α-Hydrazonoacetats **6g***

6g decarboxyliert bereits bei Temperaturen von 60 °C in Abwesenheit eines Katalysators, die entstehende Spezies ist jedoch nicht stabil und fragmentiert in Benzonitril und Diphenylamin, ohne daß eine Kupplung mit Arylpalladiumspezies beobachtet werden konnte (Schema 66).



*Schema 66: Zerfallsreaktionen von **6g** (beobachtet) und einem α-(N-O*ximo)acetat[139]

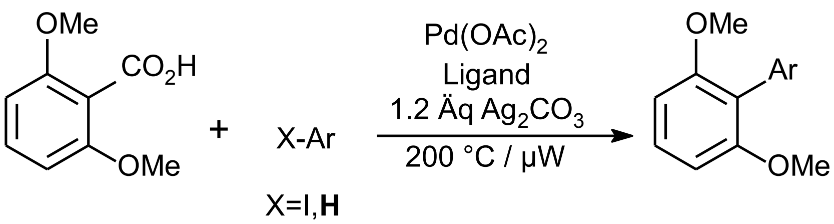
Eine weitere Absenkung der für eine decarboxylierende Kreuzkupplung nötigen Reaktionstemperatur erwies sich auf diesem Wege daher nicht als durchführbar. Eine ähnliche Zerfallsreaktion ist für α-(*N*-Oximo)acetate seit langem bekannt, diese zerfallen in das jeweilige Nitril, Wasser und Kohlendioxid[139].

5. Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet Decarboxylierender Kreuzkupplungen

Seit Beginn dieses Promotionsvorhabens haben unsere Arbeitsgruppe und auch zahlreiche weitere Gruppen Fortschritte im Bereich Decarboxylierender Kreuzkupplungen erzielt, die zum Teil auch auf den im Rahmen dieser Dissertation gefundenen Ergebnissen aufbauen.

Auf ausgewählte Entwicklungen möchte ich kurz eingehen:

- Im Bereich der oxidativen decarboxylierenden Heck-Reaktion (vgl. Kapitel 1.6.2, S. 33) gelang es, die bisher erforderlichen 4-6 Äquivalente an Silber (in Form von $AgCO_3$) durch 2 Äquivalente an Kupfer(**II**)fluorid zu ersetzen[140]. Bei höheren Katalysatorbeladungen können anstelle überstöchiometrischer Mengen an Schwermetallsalzen auch Benzophenon oder Sauerstoff als Oxidationsmittel verwendet werden[141].
- Aufbauend auf der Ag/Pd-katalysierten Decarboxylierenden Kreuzkupplung von 2,6-Dimethoxybenzoaten entwickelte die Gruppe von Crabtree die erste Decarboxylierende Kreuzkupplung unter C-H-Aktivierung, die auch eine oxidative Kreuzkupplung darstellt (Schema 67)[142].

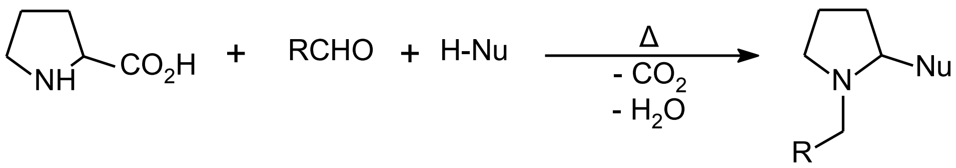


Schema 67: Decarboxylierende Arylierung mit Arenen

Eine Reduzierung des hohen Bedarfs an Decarboxylierungskatalysator durch den Übergang von Silber- auf Kupfersalze ist indes noch nicht gelungen. Trotzdem wurde das Konzept durch weitere Arbeitsgruppen in verschiedenen Abwandlungen aufgegriffen[143].

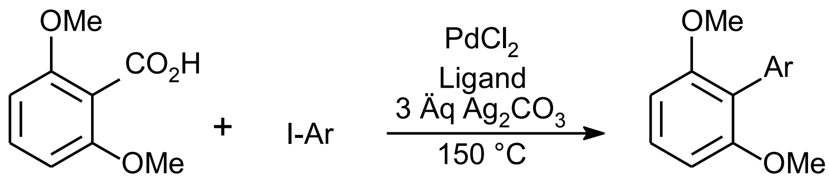
- Die lange bekannte decarboxylierende Generierung von Azomethinyliden[144] diente mehreren Arbeitsgruppen als Vorlage für einen völlig anderen Typ einer oxidativen decarboxylierenden Kupplung. Als Substrate dienen Aminosäuren, insbesondere

Prolin, als Kupplungspartner elektronenreiche Aromaten und Heteroaromaten. Neben Reaktionen unter Zugabe eines Oxidationsmittels[145] wurden mittlerweile auch Varianten entwickelt, wo stattdessen in einer Multikomponentenreaktionen[146] eine reduktive Kupplung eines Aldehyds stattfindet.



Schema 68: Decarboxylierende Multikomponentenreaktion nach Seidel[146b]

- Im Bereich nichtoxidativer Kupplungen wurden Ag/Pd-Systeme entwickelt, die bei tieferen Temperaturen höhere Aktivität zeigen als vergleichbare Cu/Pd-Systeme (Kapitel 1.6.3, S. 34). Bei Verwendung von Arylhalogeniden als Kohlenstoff-elektrophil muß dann jedoch mindestens eine stöchiometrische Silbermenge eingesetzt werden, weil unreaktive Silberhalogenide entstehen. Ein Beispiel ist die Decarboxylierende Kupplung elektronenreicher Carboxylate, die eine besondere Herausforderung darstellt, weil eine negative Ladung im aromatischen System weniger stabilisiert wird (Schema 69)[147].

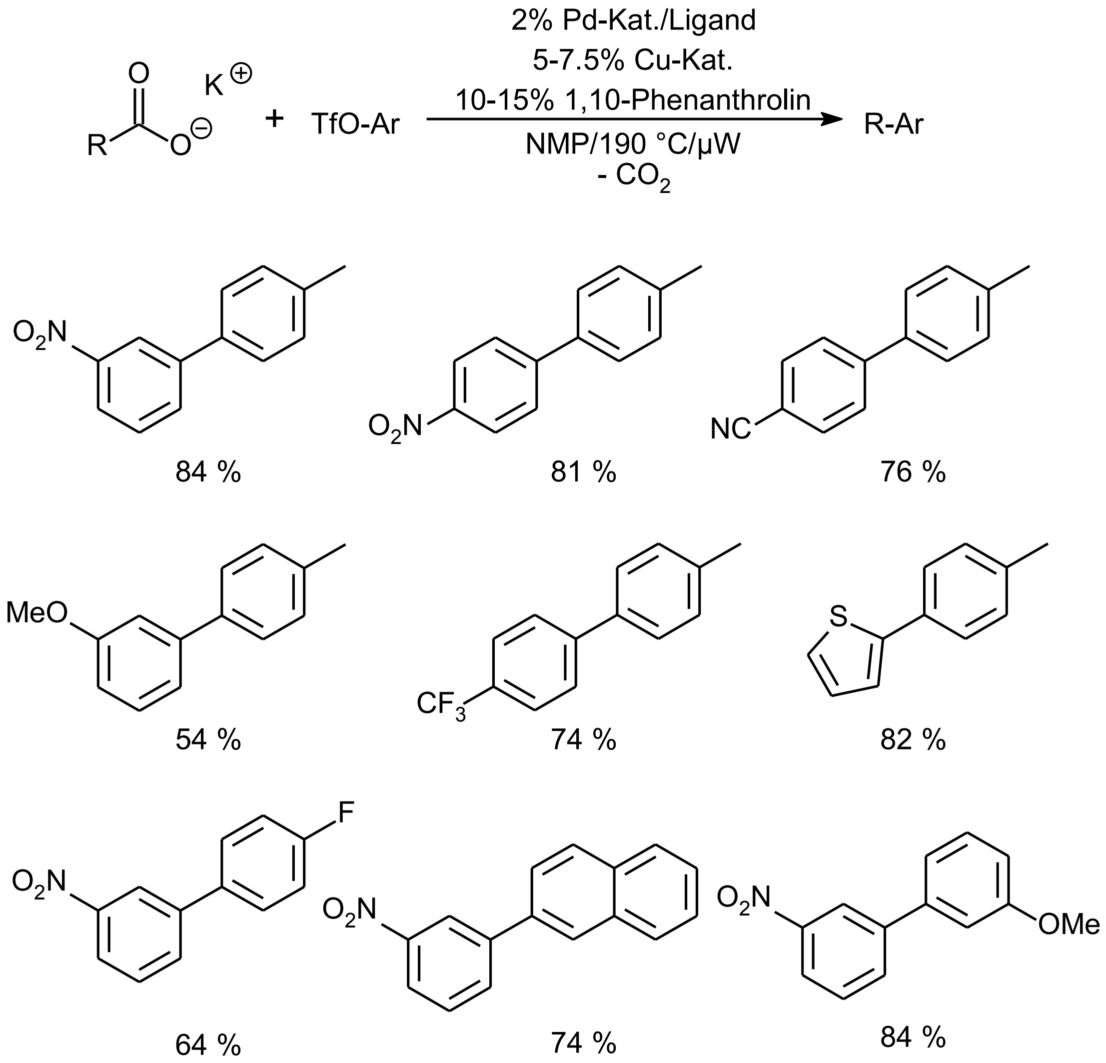


Schema 69: Decarboxylierende Arylierung elektronenreicher Carbonsäuren

In unserer Arbeitsgruppe wurden sowohl im Bereich Cu/Pd- als auch bei Ag/Pd-Katalysatorsystemen entscheidende Fortschritte erzielt.

- Durch spezielle Phosphine (vgl. Schema 64, S. 155) konnte das Substratspektrum der Decarboxylierenden Biarylsynthese von Arylbromiden und -iodiden auf im industriellen Bereich besonders interessante Arylchloride erweitert werden[148].
- Eine halogenidfreie Reaktion mit Aryltrifluormethansulfonaten[149] bzw. Aryl-*p*-toluolsulfonaten[150] als Kohlenstoffelektrophile vermeidet die Desaktivierung des Kupfer-Decarboxylierungskatalysators, so daß auch Benzoate ohne Substituenten

in *ortho*-Position zur Carbonsäuregruppe erfolgreich umgesetzt werden können (Schema 70).

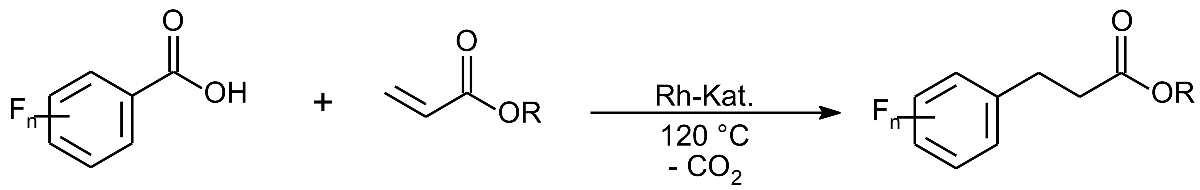


Schema 70: Decarboxylierende Arylierung mit Trifluormethansulfonaten im Mikrowellenreaktor

- Die Optimierung der Reaktionsführung unter Mikrowellenbedingungen ermöglicht die nahezu quantitative Umsetzung innerhalb von 5 min Reaktionszeit, ideal z.B. zum Aufbau von Substanzbibliotheken im Bereich der Wirkstofforschung[151].
- In unserer Arbeitsgruppe durchgeführte quantenchemische Rechnungen ergaben, daß eine deutliche Absenkung der hohen Reaktionstemperaturen möglich wird, wenn man Kupfer- durch Silbersalze oder auch Goldkomplexe ersetzt[152]. Gleichwohl sind Umsetzungen mit katalytischen Mengen an Silbersalzen nur in Abwesenheit von Halogeniden, z.B. mit Aryltrifluormethansulfonaten, durchführbar.

Die Entwicklung einer durch Silber und Palladium katalysierten Decarboxylierenden Kreuzkupplung von Aryltrifluormethansulfonaten bei deutlich milderen Reaktionsbedingungen (120-130 °C) bestätigte diese Voraussagen[153].

- Einen Fortschritt im Bereich decarboxylierender Additionsreaktionen (vgl. Kapitel 1.6.5, S. 37) erzielte die Gruppe von Zhao mit der Addition polyfluorierter Benzoesäuren an Michael-Systeme (Schema 71)[154].



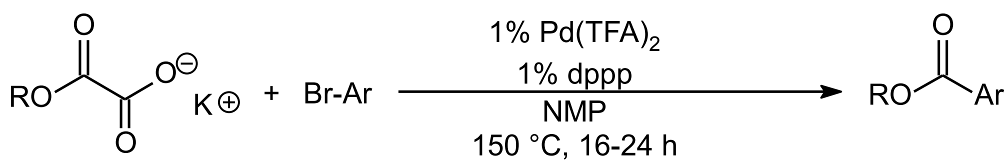
Schema 71: Decarboxylierende Addition von Fluorobenzoesäuren

Als Katalysatorsystem wurde $[(cod)Rh(OH)]_2$ in Kombination mit *rac*-BINAP in einem Toluol/Wasser-Gemisch bei 120 °C verwendet. Alleinstellungsmerkmal des Verfahrens ist die Nutzung von Rhodiumverbindungen als Decarboxylierungskatalysator, leider besteht in der Beschränkung auf wenige Substrate ein großes Hindernis für eine praktische Anwendung.

- Die rein palladiumkatalysierte decarboxylierende Addition von Benzoaten an Nitrile liefert bei 100-130 °C unsymmetrische Arylketone[155], ähnlich den zuvor durch Larock beschriebenen Additionsreaktionen von Boronsäuren an Nitrile[87].

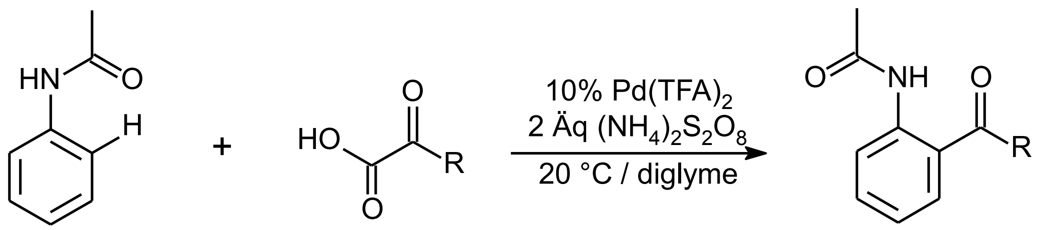
Einige kürzlich publizierte Ergebnisse können als Weiterentwicklung der im Rahmen dieser Dissertation entwickelten Decarboxylierenden Ketonsynthese betrachtet werden:

- Die Gruppe von Liu entwickelte ein Verfahren, um Arylhalogenide und Oxalsäurehalbester decarboxylierend in Benzoesäureester zu überführen (Schema 72)[156].



Schema 72: Decarboxylierende Kupplung von Hemioxalaten

- Die Gruppe von Ge entwickelte ein Verfahren, um aus 2-Phenylpyridinen oder Acetaniliden und α-Oxocarboxylaten unter Decarboxylierung unsymmetrische Arylketone darzustellen[157]. Im Fall der Acetanilide gelingt dies bereits bei Raumtemperatur (Schema 73).



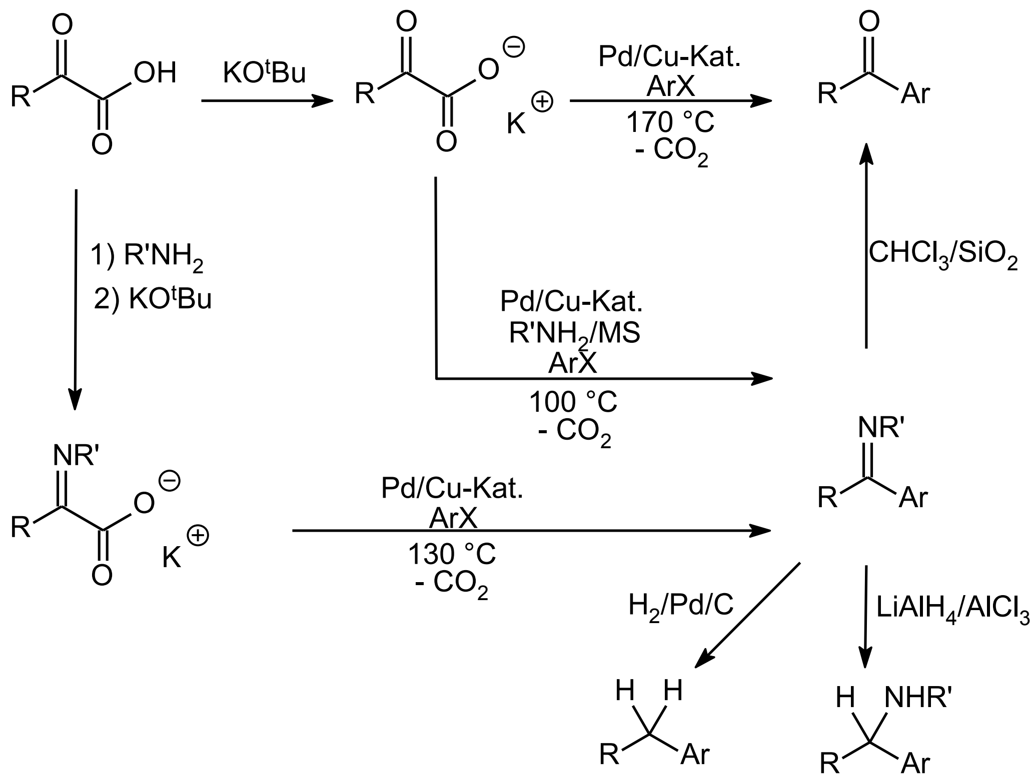
Schema 73: Decarboxylierende Kupplung von Hemioxalaten

Als Katalysatormetall kommt in beiden Fällen ausschließlich Palladium zum Einsatz, als Oxidationsmittel dienen Persulfate.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit beschreibt ein interdisziplinäres Projekt, das die Bereiche Chemie und Informatik überspannt. Einerseits wären die vorgestellten Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Katalyseforschung ohne die parallel entwickelte Software zum chemischen Wissensmanagement nicht zu bewältigen gewesen. Andererseits wäre die Programmentwicklung ohne detaillierte Kenntnis der Anforderungen aus der Praxis undenkbar gewesen.

Die Decarboxylierende Ketonsynthese und ihre Weiterentwicklung in Form der Decarboxylierenden Iminsynthese stellen das große Potential decarboxylierender Reaktionen als nachhaltige Zugangswege zu wichtigen Zielverbindungen erneut unter Beweis. α-Oxoacetate haben sich als sehr vielseitige Substrate für diese Umsetzungen erwiesen, weil in ihnen die Möglichkeit der Umpolung bereits angelegt ist.



Schema 74: Decarboxylierende Synthesen von Ketonen und Azomethinen

Ein bedeutender neuer Aspekt ist, daß durch Decarboxylierung *in situ* erzeugte Kupfer(I)acylspezies (bzw. die entsprechenden Imidoylderivate) das Prinzip der Umpolung auf einfache Weise für die Organische Synthese nutzbar machen, ohne daß dazu die

Zuhilfenahme toxischer Reagenzien wie Quecksilberverbindungen, Cyanide oder Hydrazinderivate erforderlich ist. Diese Entwicklung unterstreicht den Wert des Konzepts „Decarboxylierende Erzeugung von Kohlenstoffnucleophilen“, weil Acylanionen in Form metallorganischer Reagenzien quasi nicht beschrieben sind.

Im Rahmen dieses Teilprojekts wurden bei 170 °C aus α-Oxoacetaten 23 größtenteils bekannte Arylketone sowie bei 130 °C aus α-Iminoacetaten 14 unsymmetrische Arylimine in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert und vollständig charakterisiert.

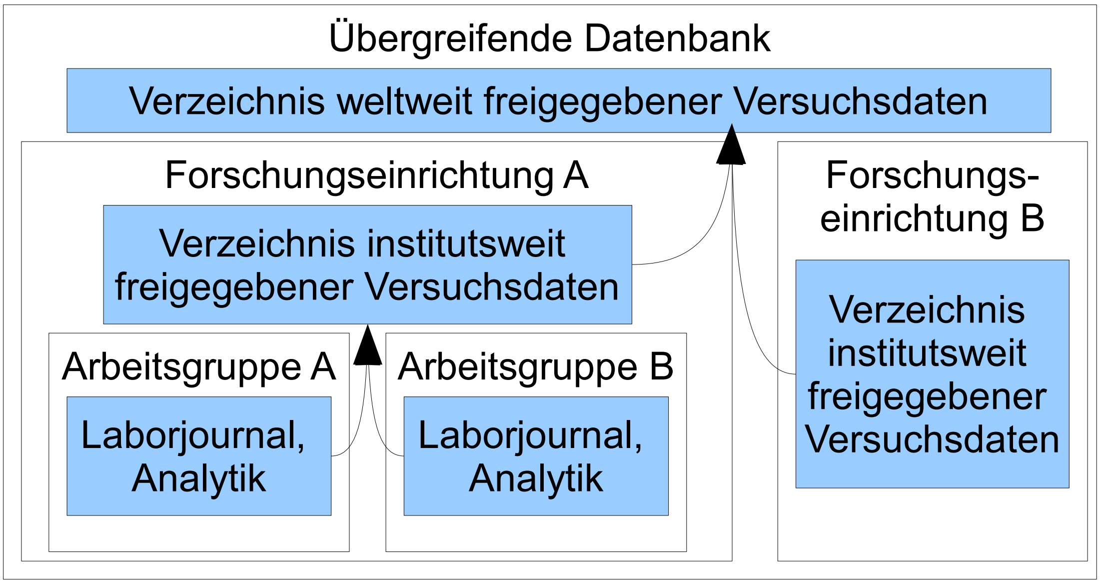
Die decarboxylierende Kreuzkupplung *in situ* erzeugter Iminocarboxylate macht Arylimine in einem modularen Eintopfverfahren zugänglich und erlaubt eine weitere Absenkung der Reaktionstemperatur auf 80-130 °C. Anders als bei den bisher nötigen hohen Reaktionstemperaturen von mindestens 160 °C sind unter diesen Bedingungen auch empfindlichere Verbindungen umsetzbar. Das glatte Gelingen dieser komplexen Tandemreaktion angesichts zahlreicher möglicher Nebenreaktionen ist bemerkenswert.

Im Rahmen dieses Teilprojekts wurden 40 größtenteils neue Verbindungen in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt und vollständig charakterisiert. Dies belegt die breite Anwendbarkeit der neu entwickelten Methode. Die vielseitige Derivatisierbarkeit der erhaltenen Imine eröffnet zahlreiche Nutzungsmöglichkeiten in der Synthese von Naturstoffen und pharmakologisch wirksamen Substanzen.

open enventory, das im Zuge dieser Dissertation entwickelte Elektronische Laborjournal mit integrierter Inventardatenbank und Literaturverwaltung, hat in den letzten drei Jahren weltweit zahlreiche Anwender gefunden, weil es einen hohen Nutzwert bereithält, Daten transparent verarbeitet und speichert sowie Freiraum für eigene Erweiterungen bietet. Ansatzweise vergleichbare Programme im Bereich der Industrie wurden durch Entwicklungsgruppen in Zeiträumen von mehreren Jahren erstellt.

In den vergangenen Monaten haben wir bereits registriert, daß die in dieser Dissertation erarbeiten Ergebnisse auf dem Gebiet der Chemie wie der Informatik Anwendung finden und Nutzen stiften. *open enventory* ist derzeit in mindestens 42 Arbeitsgruppen an Hochschulen und Forschungsinstituten sowie in mehreren Unternehmen und Behörden im Einsatz.

Eine zukünftige Weiterentwicklung kann den Aspekt des arbeitsgruppen*übergreifenden* Wissensaustauschs stärker betonen (Schema 75).



Schema 75: Stufenweise Freigabe von Forschungsdaten

In den Datenbanken der Arbeitsgruppen liegen die experimentellen Daten bereits in aufbereiteter Form vor. Ausgewählte Experimente können nach Veröffentlichung oder Patentierung mit sehr geringem Aufwand in breiter zugängliche Datenbanken übertragen werden, so daß neue, von Wissenschaftsverlagen unabhängige Quellen der Recherche entstehen.

7. Experimenteller Teil

7.1. Allgemeine Arbeitsmethoden

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Experimente unter Inertgasatmosphäre (N_2, Ar) durchgeführt. Zum Evakuieren von Laborgeräten und Chemikalien wurde, soweit nicht anders angegeben, eine Öldrehschieberpumpe verwendet. Glasgeräte wurden vor Gebrauch bei 120 °C ausgeheizt. Feste Startmaterialien wurden an Luft eingewogen, vor Zugabe flüssiger Reaktionskomponenten für mindestens 30 min bei Raumtemperatur evakuiert und dann mit Inertgas begast.

7.1.1. Lösungsmittel

Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden getrocknet und von gelöstem Sauerstoff durch mehrfaches Auftauen unter Vakuum oder durch 20-minütiges Durchleiten von Argon befreit. NMP wurde getrocknet, indem mit 20 Vol.-% Toluol versetzt und fraktioniert destilliert wurde, wobei die Fraktion < 70 °C verworfen wurde. Chinolin wurde im Vakuum (< $2 \cdot 10^{-2}$ mbar) fraktioniert destilliert, die erste Fraktion wurde verworfen.

7.1.2. Verwendete Chemikalien

Soweit nicht anders angegeben, wurden Chemikalien kommerziell erworben und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Feste Carbonsäuren und Alkalimetallcarboxylate wurden vor Gebrauch mindestens für eine Stunde bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Kupfersalze wurden vor Gebrauch mindestens für eine Stunde bei 60 °C im Vakuum getrocknet. Molsiebe und Salze wie Magnesiumtrifluormethansulfonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat wurden vor Gebrauch mindestens für eine Stunde bei 250 °C im Vakuum getrocknet.

Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**), Kalium-(4-nitrophenyl)oxoacetat (**1j**), Kalium(2-furyl)-oxoacetat (**1k**), Kaliumoxo(2-thienyl)acetat (**1l**), Kalium-4-methyl-2-oxovalerat (**1o**), Kaliumphenylpyruvat (**1p**), Kalium-2-oxobutyrat (**1q**), Kaliumpyruvat (**1r**) und Kaliumglyoxylat-Hydrat (**1s**) wurden durch Reaktion der kommerziell erhältlichen Säuren mit Kaliumhydroxid in Isopropylalkohol erhalten. Kalium-(4-cyanophenyl)oxoacetat (**1i**) und Kalium-3-methyl-2-oxobutyrat (**1n**) wurden durch Verseifung der kommerziell erhältlichen Ethylester mit Kaliumhydroxid in Ethanol erhalten. Kalium-(2-mesityl)oxoacetat (**1e**) und

Kalium-3,3-dimethyl-2-oxobutyrat (**1m**) wurden durch Herrn Dipl.-Chem. Christoph Oppel bereitgestellt.

7.2. Analytikverfahren

7.2.1. Kernresonanzspektroskopie

Kernresonanzspektren wurden von Frau C. Müller, Herrn Dr. H. Kelm, Herrn P. Lange, Herrn T. Knauber, Herrn D. Ohlmann bzw. Herrn C. Oppel auf folgenden Geräten gemessen: Bruker DPX 200 (Meßfrequenzen: ^{1}H bei 200 Mhz, ^{13}C bei 50 MHz), DPX 400 (Meßfrequenzen: ^{1}H bei 400 Mhz, ^{13}C bei 101 MHz) sowie Avance 600 (Meßfrequenzen: ^{1}H bei 600 Mhz, ^{13}C bei 151 Mhz). Soweit nicht anders angegeben wurden ^{13}C-NMR-Spektren breitband-protonenentkoppelt gemessen.

Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in der δ-Skala in ppm und die Kopplungskonstanten werden in Hertz [Hz] ohne Berücksichtigung des Vorzeichens angegeben. Die Spektren wurden gegen das jeweilige Lösungsmittelsignal (^{1}H-NMR: $CDCl_3$ 7.25, DMSO-d^6 2.49, CD_3OD 3.30, C_6D_6 7.16; ^{13}C-NMR: $CDCl_3$ 77.0, DMSO-d^6 39.5, CD_3OD 49.0, C_6D_6 128.0) als interner Standard kalibriert. Die Signalmultiplizitäten werden durch folgende Abkürzungen beschrieben: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), qui (Quintett), sx (Sextett), sp (Septett), m (Multiplett), br (breites Signal) .

7.2.2. Infrarotspektren

Infrarotspektren wurden auf einem Perkin-Elmer FT-IR Spectrum BX gegen Luft als Hintergrund gemessen, zum Teil durch Herrn R. Bauer, Herrn B. Song, Herrn D. Snack bzw. Herrn T. Straub. Feststoffe wurde als Kaliumbromid-Preßling vermessen, flüssige Proben auf Natriumchloridscheiben aufgetragen. Die Absorbtionsbanden sind in reziproken Zentimetern angeben, Intensitäten werden durch folgende Abkürzungen beschrieben: vs (sehr stark), s (stark), m (mittel), w (schwach), br (breit).

7.2.3. Elementaranalysen

Elementaranalysen wurde von Frau E. Biehl, Frau B. Dusch oder Frau J. Ellmer auf folgenden Geräten gemessen: Perkin-Elmer Elemental Analyzer EA 2400 (Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff), Vario Micro Cube (Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel).

7.2.4. Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden in Glaskapillaren mit einer automatischen Meßapparatur Mettler FP61 gemessen und sind unkorrigiert angegeben.

7.2.5. Massenspektren

Hochauflösende Massenspektren wurden von Frau R. M. Bergsträßer auf einem Waters GCT Premier Massenspektrometer gemessen.

Alle weiteren Massenspektren wurden auf einem Gaschromatographen mit angeschlossem Massenspektrometer des Typs Varian Saturn 2100-T gemessen. Die Ionisation erfolgte per EI-AGC, die Beschleunigungsspannung betrug 70 kV. Die Signalintensitäten sind relativ zum Signal höchster Intensität angegeben.

Folgende Temperaturprogramme wurden verwendet:

Methode LUKAS

Start bei 60 °C für 4 min

Anstieg auf 270 °C mit einer Rate von 30 K/min

270 °C für 4 min

Anstieg auf 300 °C mit einer Rate von 30 K/min

300 °C für 2 min

Methode LUKASXXL

Start bei 100 °C für 4 min

Anstieg auf 270 °C mit einer Rate von 30 K/min

270 °C für 4 min

Anstieg auf 300 °C mit einer Rate von 30 K/min

300 °C für 6.33 min

7.2.6. Gaschromatographie

Gaschromatogramme wurden auf den Gaschromatographen Hewlett Packard 6980 („GC1“) und Hewlett Packard 5890 Serie II („GC2“) mit Autosampler und Flammenionisationsdetektor und gemessen. Die Temperatur des Injektors betrug 220 °C. Das Splitverhältnis war 1:100.

Die Auftrennung erfolgte mit Stickstoff als Trägergas auf einer HP-5-Säule mit 5 % Phenylmethylsiloxan (30 x 320 µm x 1.0 µm, 100/ 2.3-30-300/ 3) bei einer Flußrate von 149 ml/min (0.5 bar Druck).

Folgendes Temperaturprogramm wurden verwendet:

Start bei 60 °C für 2 min

Anstieg auf 300 °C mit einer Rate von 30 K/min

300 °C für 3 min (*Methode LUKASN*) bzw. 15.67 min (*Methode LUKASXXL*)

Umsätze wurden, soweit nicht anders angegeben, aus den relativen Größen der Integrale im Vergleich zu *n*-Tetradecan als internen Standard unter Berücksichtigung eines experimentell ermittelten Faktors berechnet.

Die Trennleistung der Systeme wurde regelmäßig durch Grobtests und den Vergleich mit Referenzchromatogrammen kontrolliert.

7.2.7. Präparative Flüssigchromatographie

Die säulenchromatographische Isolierung der Produkte erfolgte mit einem ISCO Companion-System mit integriertem UV-Detektor auf Kieselgelsäulen mit Hexan/Ethylacetat-Gradient als Eluent. Das Gerät sammelt Säulenfraktionen, diese wurden nach gas- oder dünnschichtchromatographischer Analyse kombiniert und das Lösungsmittel abdestilliert.

7.2.8. Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden mit Kieselgel-Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel (40 x 80 mm, 0.2 mm Kieselgel) und Hexan/Ethylacetat-Gemischen durchführt. Komponenten wurden durch Fluoreszenzlöschung im UV-Licht sichtbar gemacht, bei fehlender UV-Absorption einzelner Komponenten wurde mit Kaliumpermangantlösung angefärbt.

7.3. Reihenversuche

Katalysereihenversuche wurden in 20 ml-Headspace-Vials durchgeführt, die mit Aluminium-Bördelkappen und teflonbeschichteten Butylgummisepten verschlossen werden. Jeweils bis zu zehn dieser Gefäße lassen sich über eine Verteilapparatur durch Kanülen evakuieren oder mit Schutzgas befüllen. Die Temperierung erfolgt mit Hilfe von Aluminiumblöcken (Höhe 6 cm, Durchmesser 14.5 cm, 10 Bohrungen mit einer Tiefe von 5.5 cm und einem Durchmesser von 2.2 cm sowie Aufnahme für ein Kontaktthermometer) auf Heizplatten mit Magnetrührmotor.

Nach Abschluß der Reaktion wurden die Gefäße abgekühlt, über eine Spritze die entsprechende Menge an *n*-Tetradecan zugegeben, ggf. mit 2 ml Ethylacetat verdünnt, homogenisiert und ca 0.2 ml der Mischung entnommen und in ein 6 ml-Rollrandgefäß mit 2 ml Ethylacetat und 2 ml Salzsäure (Konzentration 1 mol/l), bei Produkten mit basischen funktionellen Gruppen stattdessen 2 ml destilliertes Wasser, überführt. Die Phasen wurden innig durchmischt. Nach Phasentrennung wurde 1 ml der organischen Phase entnommen und über festes Natriumhydrogencarbonat und Magnesiumsulfat-Monohydrat in ein 2 ml-GC-Probengefäß überführt, mit 1 ml Ethylacetat nachgewaschen und die Probe im Gaschromatographen analysiert.

7.4. Darstellung von Kaliumaryloxoacetaten

7.4.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem eher kleinen, ansonsten typischen Ansatz wird wasserfreies Aluminiumchlorid (320 mg, 2.40 mmol) mit 2 ml Dichlormethan unter Rühren vorgelegt und bei 0 °C mit Ethyloxalylchlorid (0.223 ml, 273 mg, 2.00 mmol) und dem Aromaten (2.00 mmol) versetzt. Nach 3 Stunden ist die Gasentwicklung beendet, die Mischung wird auf Eis gegossen, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Im Vakuum wird das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt wird in 2 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung von Kaliumhydroxid in Ethanol (2 ml, 1 mol/l, 2 mmol) versetzt. Dann wird *n*-Hexan (2 ml) zugegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

7.4.2. Kalium-(4-methylphenyl)oxoacetat (1b)

Kalium-(4-methylphenyl)oxoacetat (**1b**, CAS-Nr. 1033133-17-3) wurde aus Toluol gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift in 79 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.89$-7.93 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 2.44 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (151 MHz, CD_3OD): $\delta = 195.6$, 172.6, 144.7, 131.0, 129.5, 129.0, 20.4 ppm.

CHN: C = 53.54 %, H = 3.67 %; berechnet: C= 53.54 %, H = 3.49 %.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3023 (w), 2985 (w), 2917 (w), 1661 (vs), 1601 (vs), 1387 (w), 1244 (m), 1228 (w), 1208 (w), 1170 (m), 996 (w), 860 (w), 828 (w), 798 (w), 770 (m).

7.4.3. Kalium-(2,4-dimethylphenyl)oxoacetat (1c)

Kalium-(2,4-dimethylphenyl)oxoacetat (**1c**, CAS-Nr. 1033133-20-8) wurde aus *m*-Xylol gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift in 73 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

^{1}H-NMR (200 MHz, D_2O): $\delta = 7.53$-7.65 (m, 1H), 7.01-7.15 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (50 MHz, D_2O): $\delta = 199.4$, 174.2, 145.8, 141.3, 133.4, 132.8, 129.3, 127.3, 21.2, 20.9 ppm.

CHN: C = 52.67 %, H = 4.50 %; berechnet: C= 55.54 %, H = 4.19 %.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3528 (w), 3502 (w), 3013 (w), 2921 (w), 1669 (s), 1641 (m), 1617 (vs), 1597 (vs), 1417 (m), 1399 (w), 1304 (w), 1290 (w), 1244 (w), 1224 (m), 1146 (w), 1038 (w), 996 (w), 846 (w), 838 (w), 778 (w), 752 (w).

7.4.4. Kalium-(2,5-dimethylphenyl)oxoacetat (1d)

Kalium-(2,5-dimethylphenyl)oxoacetat (**1d**) wurde aus *p*-Xylol gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift in 71 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.48$ (s, 1H), 7.27 (d, ^{3}J (H,H)=7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, ^{3}J (H,H)=7.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.27 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, D_2O): $\delta = 199.4$, 173.5, 137.2, 136.2, 134.4, 132.03, 131.98, 131.7, 19.84, 19.77 ppm.

CHN: C = 53.35 %, H = 4.52 %; berechnet: C= 55.54 %, H = 4.19 %.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3430 (m), 3017 (w), 2973 (w), 2927 (w), 1657 (vs), 1615 (vs), 1589 (vs), 1497 (w), 1403 (s), 1294 (m), 1250 (m), 1212 (w), 1178 (m), 1036 (w), 1014 (w), 982 (w), 840 (w), 816 (w), 790 (m), 762 (m).

7.4.5. Kalium-(4-methoxyphenyl)oxoacetat (1f)

Kalium-(4-methoxyphenyl)oxoacetat (**1f**, CAS-Nr. 278799-27-2) wurde aus Anisol gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift in 86 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.97$-8.01 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 2H), 3.90 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (151 MHz, CD_3OD): $\delta = 194.9$, 172.8, 164.4, 131.7, 126.3, 113.6, 54.8 ppm.

CHN: C = 47.68 %, H = 3.51 %; berechnet: C= 49.53 %, H = 3.23 %.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3480 (w), 3240 (w), 3055 (w), 2965 (w), 2939 (w), 2911 (w), 2841 (w), 1727 (m), 1655 (vs), 1615 (vs), 1577 (s), 1507 (m), 1403 (m), 1385 (m), 1248 (vs), 1220 (m), 1180 (m), 1170 (m), 1032 (m), 992 (m), 854 (w), 830 (m), 810 (w), 774 (m), 728 (w), 690 (w), 678 (w), 644 (w), 618 (w).

7.4.6. Kalium-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)oxoacetat (1g)

Kalium-(4-*N*,*N*-dimethylaminophenyl)oxoacetat (**1g**, CAS-Nr. 119300-86-6) wurde aus *N*,*N*-Dimethylanilin gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift in 45 % Ausbeute als bräunlicher Feststoff erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.84$-7.90 (m, 2H), 6.73-6.80 (m, 2H), 3.09 ppm (s, 6H).

^{13}C-NMR (151 MHz, CD_3OD): $\delta = 194.8$, 173.6, 154.4, 131.8, 120.6, 110.5, 38.8 ppm.

CHN: C = 44.94 %, H = 5.26 %, N = 5.18 %; berechnet: C= 51.93 %, H = 4.36 %, N = 6.06 %.

7.4.7. Kalium-(4-chlorphenyl)oxoacetat (1h)

Kalium-(4-chlorphenyl)oxoacetat (**1h**) wurde aus Chlorbenzol gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift in 48 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.93$-7.97 (m, 2H), 7.49-7.54 ppm (m, 2H).

^{13}C-NMR (101 MHz, D_2O): $\delta = 195.6$, 173.1, 141.0, 133.6, 132.2, 130.0 ppm.

CHN: C = 43.44 %, H = 2.06 %; berechnet: C= 43.15 %, H = 1.81 %.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 1661 (vs), 1603 (vs), 1481 (m), 1415 (m), 1385 (s), 1284 (w), 1240 (vs), 1162 (s), 1098 (m), 1084 (m), 1014 (w), 988 (m), 862 (m), 820 (m), 792 (s), 732 (m), 706 (w), 674 (m).

7.5. Decarboxylierende Ketonsynthesen

7.5.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem ausgeheizten 20 ml Reaktionsgefäß werden Kaliumaryloxoacetat (**1**, 1.20 mmol), Palladium(II)-1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetylacetonat (5.2 mg, 10 µmol) und wasserfreies Kupfer(I)bromid (21.5 mg, 150 µmol) unter Stickstoff vorgelegt und mit einer entgasten Lösung des Bromaromaten (**2**, 1.00 mmol), Tri(*o*-tolyl)phosphin (6.1 mg, 20 µmol) und 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 150 µmol) in 1.5 ml NMP und 0.5 ml Chinolin versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei 170°C gerührt, mit 20 ml 1 M Salzsäure (bei Produkten mit basischen funktionellen Gruppen 20 ml verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung) versetzt und dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Das Produkt wird nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat-Gradient) erhalten.

7.5.2. 4-Methylbenzophenon (3a)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 122 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde 4-Methylbenzophenon (**3a**, 163 mg, 83 %, CAS-Nr. 134-84-9) als gelbliche Flüssigkeit erhalten, die langsam erstarrt (Schmelzpunkt 54.3 °C).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.75$-7.81 (m, 2H), 7.71 (d, ^3J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.26 (d, ^3J (H,H)=7.8 Hz, 2H), 2.42 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 196.2$, 143.0, 137.9, 134.8, 132.0, 130.1, 129.7, 128.8, 128.1, 21.5 ppm.

CHN: C = 85.16 %, H = 6.46 %; berechnet: C= 85.68 %, H = 6.16 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 196 (55) [M^+], 181 (19), 119 (100), 105 (23), 91 (28), 77 (24).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3081 (m), 3057 (m), 3027 (m), 2921 (m), 1655 (vs), 1603 (vs), 1577 (m), 1445 (s), 1407 (m), 1316 (s), 1276 (vs), 1178 (s), 1148 (m), 1116 (w), 1072 (w), 1028 (w), 1020 (w), 1002 (w), 938 (m), 922 (s), 836 (m), 786 (m), 730 (s), 700 (s), 680 (m), 638 (w), 616 (w), 602 (m).

7.5.3. 1-Benzoylnaphthalin (3b)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 1-Bromnaphthalin (**2b**, 207 mg, 139 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20)

wurde 1-Benzoylnaphthalin (**3b**, 191 mg, 82 %, CAS-Nr. 642-29-5) als gelblicher Feststoff (Schmelzpunkt 73.3 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.17$ (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.88-7.93 (m, 3H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.44 ppm (t, *J*=7.7 Hz, 2H).

^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 198.0$, 138.4, 136.4, 133.8, 133.4, 131.4, 131.1, 130.5, 128.6, 127.9, 127.4, 126.6, 125.8, 124.5 ppm.

CHN: C = 87.72 %, H = 5.27 %; berechnet: C= 87.90 %, H = 5.21 %

MS (70 eV): *m/z* (%): 232 (100) [M^+], 231 (74), 155 (92), 127 (59), 105 (32), 77 (55), 51 (32).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1655 (vs), 1593 (m), 1503 (w), 1445 (m), 1343 (w), 1314 (w), 1286 (m), 1248 (m), 1174 (m), 1038 (w), 916 (m), 872 (w), 798 (s), 720 (m), 692 (m), 622 (m), 578 (w).

7.5.4. 9-Benzoylphenanthren (3c)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 9-Bromphenanthren (**2d**, 257 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 85:15) wurde 9-Benzoylphenanthren (**3c**, 235 mg, 83 %, CAS-Nr. 1564-53-0) als blaßgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.73$ (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.46 ppm (t, *J*=7.8 Hz, 2H).

^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 198.0$, 138.4, 135.5, 133.6, 131.4, 130.8, 130.6, 130.2, 129.7, 129.5, 129.4, 128.7, 128.5, 127.4, 127.3, 126.8, 123.2, 122.9 ppm.

CHN: C = 89.97 %, H = 5.57 %; berechnet: C= 89.34 %, H = 5.00 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 282 (100) [M^+], 281 (56), 205 (61), 177 (24), 176 (23), 77 (37).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3055 (w), 1655 (vs), 1595 (m), 1577 (w), 1447 (s), 1316 (m), 1252 (s), 882 (m), 844 (w), 748 (vs), 720 (vs), 702 (s), 690 (m), 672 (m), 578 (m).

7.5.5. 2,6-Dimethylbenzophenon (3d)

Das Keton wurde innerhalb von 36 Stunden entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 2-Brom-*m*-xylol (**2e**, 185 mg, 134 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/ Ethylacetat 80:20) wurde 2,6-Dimethylbenzophenon (**3d**, 54.7 mg, 26 %, CAS-Nr. 1139-60-2) als gelbes Öl erhalten, das langsam erstarrt (Schmelzpunkt 60.3 °C).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.81$-7.90 (m, 2H), 7.58-7.69 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 2.19 ppm (s, 6H).
^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 200.4$ 139.7, 137.0, 134.1, 133.6, 129.4, 128.8, 128.7, 127.5, 19.4 ppm.
CHN: C = 84.45 %, H = 6.47 %; berechnet: C= 85.68 %, H = 6.71 %.
MS (70 eV): *m/z* (%): 210 (58) [M^+], 209 (100), 195 (32), 194 (25), 133 (21), 105 (34), 77 (30).
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1673 (vs), 1595 (s), 1581 (m), 1449 (m), 1314 (m), 1272 (vs), 1248 (m), 1148 (m), 926 (m), 772 (m), 708 (m).

7.5.6. 4-Methoxybenzophenon (3e)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromanisol (**2g**, 187 mg, 126 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde 4-Methoxybenzophenon (**3e**, 173 mg, 82 %, CAS-Nr. 611-94-9) als braunes Öl erhalten, das langsam erstarrt (Schmelzpunkt 57.8 °C).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.80$ (d, ^{3}J (H,H)=8.9 Hz, 2H), 7.73 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.93 (d, ^{3}J (H,H)=8.9 Hz, 2H), 3.84 ppm (s, 3H).
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 195.3$, 163.2, 138.3, 132.4, 131.7, 130.1, 129.6, 128.1, 113.5, 55.3 ppm.
CHN: C = 78.89 %, H = 5.57 %; berechnet: C= 79.23 %, H = 5.69 %.
MS (70 eV): *m/z* (%): 212 (60) [M^+], 136 (12)], 135 (100)], 105 (9), 77 (19), 51 (19).
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1649 (vs), 1597 (vs), 1575 (m), 1505 (m), 1457 (m), 1443 (m), 1318 (s), 1280 (s), 1260 (vs), 1170 (s), 1150 (m), 1112 (m), 1022 (m), 936 (m), 842 (s), 792 (m), 740 (s), 696 (vs), 676 (m), 632 (w), 600 (s).

7.5.7. 4-Methylsulfanylbenzophenon (3f)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromthioanisol (**2h**, 203 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 65:35) wurde 4-Methylsulfanylbenzophenon (**3f**, 152 mg, 67 %, CAS-Nr. 23405-48-3) als gelblicher Feststoff (Schmelzpunkt 74.2 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.79$-7.84 (m, 4H), 7.63 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.35 (d, ^{3}J (H,H)=8.2 Hz, 2 H), 2.59 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 195.7$ 145.2, 137.8, 132.1, 130.6, 129.8, 128.2, 127.5, 124.7, 14.8 ppm.

CHNS: C = 73.45 %, H = 6.03 %, S = 14.82 %; berechnet: C= 73.65 %, H = 5.30 %, S = 14.04 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 228 (98) [M^+], 151 (100), 105 (21), 77 (42), 51 (19), 45 (17).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1647 (vs), 1637 (vs), 11577 (s), 1445 (m), 1437 (m), 1399 (m), 1284 (s), 1270 (s), 1088 (s), 920 (m), 834 (m), 788 (m), 730 (m), 694 (m).

7.5.8. 4-(*N*,*N*-Dimethylamino)benzophenon (3g)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 4-Brom-*N*,*N*-dimethylanilin (**2i**, 192 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Die Reaktionsmischung wurde mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und bei 130 °C und $2 \cdot 10^{-2}$ mbar von flüchtigen Komponenten befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Al_2O_3, Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt, so dass 4-(*N*,*N*-Dimethylamino)benzophenon (**3g**, 140 mg, 59 %, CAS-Nr. 530-44-9) als gelbliches Öl erhalten wurde, das nach einigen Tagen erstarrt (Schmelzpunkt 82.2 °C).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.83$ (d, ^3J (H,H)=8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, ^3J (H,H)=7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, ^3J (H,H)=7.1 Hz, 2H), 6.70 (d, ^3J (H,H)=8.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.46 ppm (s, 3H, CH_3).

^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 194.7$, 153.0, 141.5, 136.3, 132.4, 129.5, 128.5, 124.9, 110.4, 39.8, 21.4 ppm.

CHNS: C = 80.19 %, H = 6.57 %, N = 6.47 %; berechnet: C= 79.97 %, H = 6.71 %, N = 6.22 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 239 (79) [M^+], 238 (14), 149 (11), 148 (100), 119 (11), 91 (14).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3055 (vs), 3035 (vs), 1639 (s), 1619 (s), 1593 (vs), 1569 (vs), 1499 (vs), 1431 (s), 1391 (m), 1369 (s), 1318 (s), 1284 (s), 1198 (s), 1146 (s), 1118 (s), 1032 (m), 1012 (w), 938 (m), 806 (s), 786 (s), 760 (w), 740 (m).

7.5.9. 2-Methoxybenzophenon (3h)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 2-Bromanisol (**2j**, 187 mg, 124 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde

2-Methoxybenzophenon (**3h**, 147 mg, 73%, CAS-Nr. 2553-04-0) als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.80$-7.88 (m, 2H), 7.35-7.58 (m, 5H), 6.97-7.10 (m, 2H), 3.71 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 196.2$, 157.1, 137.6, 132.7, 131.7, 129.5, 129.3, 128.7, 128.0, 120.3, 111.3, 55.3 ppm.

CHN: C = 78.96 %, H = 5.95 %; berechnet: C= 79.23 %, H = 5.70 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 212 (74) [M^+], 194 (30), 135 (100), 105 (35), 77 (51), 51 (31).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2837 (m), 1665 (vs), 1597 (vs), 1579 (s), 1487 (s), 1461 (s), 1449 (s), 1316 (s), 1296 (s), 1246 (s), 1180 (m), 1110 (w), 1024 (m), 926 (m), 806 (w), 756 (m), 702 (m), 636 (m).

7.5.10. 4-Chlorbenzophenon (3i)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und Brom-4-chlorbenzol (**2l**, 192 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde 4-Chlorbenzophenon (**3i**, 120 mg, 56 %, CAS-Nr. 134-85-0) als gelblicher Feststoff (Schmelzpunkt 70.4 °C) sowie als 2. Fraktion (Hexan/Ethylacetat 50:50) 4-Benzoylbenzophenon (**3j**, 42.8 mg, 15 %, CAS-Nr. 3016-97-5) als gelblicher Feststoff (Schmelzpunkt 158.7 °C) erhalten.

4-Chlorbenzophenon:

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.73$ (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.71 (d, ^3J (H,H)=8.4 Hz, 2H), 7.55 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.40 ppm (d, ^3J (H,H)=8.4 Hz, 2H).

^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 195.4$, 138.9, 137.2, 135.9, 132.7, 131.5, 130.0, 128.7, 128.5 ppm.

CHN: C = 72.02 %, H = 4.33 %; berechnet: C= 72.07 %, H = 4.19 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 216 (93) [M^+], 139 (86), 111 (31), 105 (100), 77 (44), 51 (29), 50 (28).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1655 (vs), 1593 (s), 1445 (m), 1262 (vs), 922 (s), 858 (m), 708 (s), 694 (s), 676 (s).

4-Benzoylbenzophenon:

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.91$ (s, 4H), 7.84-7.87 (m, 4H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.52-7.56 ppm (m, 4H).

CHN: C = 80.22 %, H = 5.35 %; berechnet: C= 83.90 %, H = 4.93 %

7.5.11. 4-Benzoylbenzonitril (3k)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 4-Brombenzonitril (**2m**, 182 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde 4-Benzoylbenzonitril (**3k**, 204 mg, 99 %, CAS-Nr. 1503-49-7) als gelblicher Feststoff (Schmelzpunkt 108.7 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.89$ (d, ^{3}J (H,H)=8.4 Hz, 2H), 7.79-7.82 (m, 4H), 7.66 (t, J=7.42 Hz, 1H), 7.53 ppm (t, J=7.8 Hz, 2H).

^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 195.1$, 141.2, 136.3, 133.4, 132.2, 130.3, 130.1, 128.7, 118.1, 115.7 ppm.

CHN: C = 80.41 %, H = 4.31 %, N = 6.48 %; berechnet: C= 81.14 %, H = 4.38 %, N = 6.76 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 207 (49) [M^+], 130 (23), 105 (100), 102 (21), 77 (50), 51 (28), 51 (21).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2227 (w), 1649 (vs), 1595 (m), 1577 (w), 1445 (w), 1403 (w), 1312 (w), 1280 (m), 930 (w), 856 (w), 794 (w), 694 (s).

7.5.12. 4-Nitrobenzophenon (3l)

Das Keton (**3l**, CAS-Nr. 1144-74-7) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromnitrobenzol (**2n**, 202 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. GC-Ausbeute: 8 %

MS (70 eV): *m/z* (%): 229 (19), 227 (59) [M^+], 225 (37), 211 (21), 209 (29), 105 (100), 77 (54).

7.5.13. 4-Acetylbenzophenon (3m)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromacetophenon (**2o**, 199 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 60:40) wurde 4-Acetylbenzophenon (**3m**, 174 mg, 78 %, CAS-Nr. 53689-84-2) als gelbes Öl erhalten, das langsam erstarrt (Schmelzpunkt 77.6 °C).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.99$ (d, ^{3}J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, ^{3}J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.59 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 197.6$, 195.9, 141.3, 139.5, 136.9, 133.0, 130.1, 130.1,

128.5, 128.2, 26.9 ppm.

CHN: C = 79.65 %, H = 5.21 %; berechnet: C= 80.34 %, H = 5.39 %

MS (70 eV): *m/z* (%): 224 (20) [M^+], 210 (16), 209 (100), 147 (14), 105 (29), 77 (22), 50 (11).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1689 (vs), 1655 (vs), 1595 (m), 1497 (w), 1447 (m), 1399 (m), 1316 (s), 1278 (vs), 1266 (s), 1182 (w), 1148 (w), 1072 (w), 1016 (w), 1000 (w), 960 (w), 930 (m), 850 (m), 794 (w), 736 (m), 698 (vs), 676 (m).

7.5.14. Ethyl-4-benzoylbenzoat (3n)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und Ethyl-4-brombenzoat (**2p**, 229 mg, 160 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde Ethyl-4-benzoylbenzoat (**3n**, 179 mg, 70 %, CAS-Nr. 15165-27-2) als braunes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.06$ (d, ^3J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, ^3J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 4.32 (q, ^3J (H,H)=7.0 Hz, 2H), 1.33 ppm (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 195.8$, 165.7, 141.1, 136.9, 133.5, 132.9, 130.1, 129.7, 129.4, 128.4, 61.4, 14.3 ppm.

CHN: C = 75.22 %, H = 5.68 %; berechnet: C= 75.58 %, H = 5.55 %

MS (70 eV): *m/z* (%): 254 (100) [M^+], 209 (46), 181 (26), 177 (51), 149 (24), 105 (89), 77 (34).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2981 (s), 1719 (vs), 1661 (vs), 1597 (m), 1447 (m), 1405 (m), 1276 (vs), 1178 (w), 1106 (s), 1020 (w), 926 (w), 870 (w), 852 (w), 770 (w), 714 (m), 698 (m).

7.5.15. 4-Trifluormethylbenzophenon (3o)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 4-Brombenzotrifluorid (**2r**, 225 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde 4-Trifluormethylbenzophenon (**3o**, 179 mg, 72 %, CAS-Nr. 728-86-9) als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.88$ (d, ^3J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.76-7.83 (m, 2H), 7.73 (d, ^3J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.43-7.54 ppm (m, 2H).

^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 195.4$, 140.7 (d, *J*=1.5 Hz), 136.7, 133.0, 133.6 (q,

^{2}J (C,F)=32.7 Hz), 130.0, 130.0, 128.4, 125.3 (q, ^{3}J (C,F)=3.7 Hz), 123.6 ppm (q, ^{1}J (C,F)=272.6 Hz).

CHN: C = 67.47 %, H = 3.75 %; berechnet: C= 67.20 %, H = 3.63 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 250 (100) [M^{+}], 173 (32), 145 (27), 105 (92), 77 (24), 51 (11).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 1651 (s), 1597 (w), 1507 (w), 1447 (w), 1407 (m), 1330 (vs), 1282 (s), 1168 (s), 1110 (s), 1066 (vs), 1016 (m), 942 (m), 924 (m), 858 (s), 796 (w), 750 (m), 716 (m), 698 (s), 654 (m), 600 (w).

7.5.16. 3-Benzoylpyridin (3p)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 3-Brompyridin (**2t**, 158 mg, 98 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Die Reaktionsmischung wurde mit verdünnter Natriumhydrogen-carbonatlösung versetzt und dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und bei 130 °C und $2\cdot10^{-2}$ mbar von flüchtigen Komponenten befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Al_2O_3, Hexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt, so dass 3-Benzoylpyridin (**3p**, 104 mg, 57 %, CAS-Nr. 5424-19-1) als braunes Öl erhalten wurde.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.91$ (d, ^{4}J (H,H)=1.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, ^{3}J (H,H)=4.7 Hz, ^{4}J (H,H)=1.3 Hz, 1H), 8.02 (dt, ^{3}J (H,H)=7.9 Hz, ^{4}J (H,H)=1.9 Hz, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.32-7.47 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 194.5$, 152.5, 150.6, 136.9, 136.5, 132.9, 129.7, 128.4, 123.1 ppm.

CHN: C = 78.14 %, H = 5.07 %, N = 7.49 %; berechnet: C= 78.67 %, H = 4.95 %, N = 7.65 %.

MS (70 eV): *m/z* (%):183 (84) [M^{+}], 182 (36), 106 (25), 105 (100), 77 (44), 51 (35).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3035 (m), 1661 (vs), 1597 (m), 1583 (s), 1499 (w), 1447 (m), 1415 (m), 1330 (m), 1318 (m), 1284 (vs), 1196 (w), 1156 (w), 1026 (w), 1000 (w), 940 (w), 922 (m), 808 (w), 786 (w), 714 (s), 654 (m).

7.5.17. 3-Benzoylthiophen (3q)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol) und 3-Bromthiophen (**2u**, 163 mg, 94 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde 3-Benzoylthiophen (**3q**, 93.7 mg, 50 %, CAS-Nr. 6453-99-2) als gelber Feststoff

(Schmelzpunkt 52.0 °C) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.91$ (d, ^{4}J (H,H)=1.7 Hz, 1H, 7.83 (d, ^{3}J (H,H)=7.2 Hz, 2H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.47 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.36 ppm (dd, ^{3}J (H,H)=5.1 Hz, ^{4}J (H,H)=3.1 Hz, 1H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 189.8$, 141.3, 138.6 133.7, 132.2, 129.3, 128.5, 128.3, 126.1 ppm.

CHN: C = 71.10 %, H = 4.56 %, N = 0.43 %, S = 16.07 %; berechnet: C= 70.18 %, H = 4.28 %, N = 0.00 %, S = 17.03 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 188 (100) [M^+], 160 (7), 111 (96), 105 (43), 83(10), 77 (34), 51 (23).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1637 (s), 1595 (m), 1509 (m), 1447 (m), 1411 (m), 1387 (m), 1278 (s), 1176 (m), 1138 (m), 1076 (m), 1000 (w), 968 (m), 858 (s), 828 (m), 786 (m), 718 (vs), 694 (s).

7.5.18. 4,4’-Dimethylbenzophenon (4b)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(4-methylphenyl)oxoacetat (**1b**, 243 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 122 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 70:30) wurde 4,4’-Dimethylbenzophenon (**4b**, 151 mg, 72 %, CAS-Nr. 611-97-2) als gelber Feststoff (Schmelzpunkt 73.6 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.70$ (d, ^{3}J (H,H)=7.9 Hz, 4H), 7.26 (d, ^{3}J (H,H)=7.9 Hz, 4H), 2.43 ppm (s, 6H, CH_3).

^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 196.2$, 142.9, 135.1, 130.1, 128.8, 21.6 ppm.

CHN: C = 84.57 %, H = 6.76 %; berechnet: C= 85.68 %, H = 6.71 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 210 (32) [M^+], 120 (9), 119 (12), 91 (7), 89 (6).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1643 (vs), 1605 (vs), 1312 (m), 1278 (s), 1176 (s), 926 (m), 844 (m), 820 (m), 748 (s), 680 (m), 634 (w), 578 (m).

7.5.19. 2,4,4’-Trimethylbenzophenon (4c)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(2,4-dimethylphenyl)oxoacetat (**1c**, 260 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 122 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 90:10) wurde 2,4,4’-Trimethylbenzophenon (**4c**, 116 mg, 52 %, CAS-Nr. 1641-68-5) als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.75$ (d, ^{3}J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.15 (s, 1 H), 7.09 (d, ^{3}J (H,H)=7.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 198.2$, 143.6, 140.2, 136.9, 136.0, 135.6, 131.7, 130.2, 129.0, 128.8, 125.7, 21.6, 21.3, 19.9 ppm.

CHN: C = 85.34 %, H = 7.14 %; berechnet: C= 85.68 %, H = 7.19 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 224 (20) [M^+], 223 (23), 210 (25), 209 (100), 194 (21).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1657 (vs), 1605 (vs), 1449 (m), 1310 (m), 1296 (s), 1272 (s), 1170 (m), 1038 (w), 948 (w), 898 (m), 840 (w), 820 (w), 760 (m), 686 (w), 588 (m), 562 (m).

7.5.20. 4-Methoxy-4'-methylbenzophenon (4d)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(4-methoxyphenyl)oxoacetat (**1f**, 262 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 122 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 70:30) wurde 4-Methoxy-4'-methylbenzophenon (**4d**, 145 mg, 64 %, CAS-Nr. 23886-71-7) als gelber Feststoff (Schmelzpunkt 85.7 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.84$ (d, ^{3}J (H,H)=8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, ^{3}J (H,H)=8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, ^{3}J (H,H)=8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, ^{3}J (H,H)=8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3 H), 2.45 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 195.1$, 162.9, 142.4, 135.4, 132.3, 130.3, 129.8, 128.7, 113.4, 55.3, 21.4 ppm.

CHN: C = 79.08 %, H = 6.15 %; berechnet: C= 79.62 %, H = 6.24 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 226 (63) [M^+], 211 (14), 135 (100), 119 (23), 91 (19), 77 (26).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1645 (s), 1595 (vs), 1507 (m), 1501 (m), 1457 (m), 1316 (s), 1260 (vs), 1168 (s), 1146 (s), 1114 (m), 1022 (m), 928 (m), 848 (m), 760 (s), 682 (m), 650 (w), 578 (m).

7.5.21. 4-(*N,N*-Dimethylamino)-4'-methylbenzophenon (4e)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl)oxoacetat (**1g**, 278 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 122 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Die Reaktionsmischung wurde mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und bei 120 °C und $2\cdot10^{-2}$ mbar von flüchtigen Komponenten befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 60:40) gereinigt, so daß

4-(*N*,*N*-Dimethylamino)-4'-methylbenzophenon (**4e**, 140 mg, 59 %, CAS-Nr. 68587-15-5) als gelber Feststoff (Schmelzpunkt 112.5 °C) erhalten wurde.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.83$ (d, ^{3}J (H,H)=8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, ^{3}J (H,H)=7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, ^{3}J (H,H)=7.1 Hz, 2H), 6.70 (d, ^{3}J (H,H)=8.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.46 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 194.7$, 153.0, 141.5, 136.3, 132.4, 129.5, 128.5, 124.9, 110.4, 39.8, 21.4 ppm.

CHN: C = 80.24 %, H = 6.93 %, N = 5.94 %; berechnet: C= 80.30 %, H = 7.16 %, N= 5.85 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 239 (79) [M^+], 238 (14), 149 (11), 148 (100)], 119 (14), 91 (14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1627 (s), 1605 (vs), 1587 (vs), 1441 (m), 1373 (s), 1312 (s), 1284 (s), 1198 (s), 1174 (vs), 1144 (s), 1068 (m), 926 (m), 836 (m), 826 (m), 808 (m), 758 (s), 680 (m).

7.5.22. (4-Methylbenzoyl)benzonitril (4f)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(4-cyanophenyl)oxoacetat (**1i**, 256 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 122 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 65:35) wurde (4-Methylbenzoyl)benzonitril (**4f**, 212 mg, 96 %, CAS-Nr. 35776-95-5) als gelber Feststoff (Schmelzpunkt 162.9 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.77$-7.92 (m, 4H), 7.73 (d, ^{3}J (H,H)=8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, ^{3}J (H,H)=7.9 Hz, 2H), 2.49 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 194.6$, 144.3, 141.6, 133.6, 132.0, 130.2, 130.0, 129.2, 118.0, 115.3, 21.6 ppm.

CHN: C = 79.61 %, H = 5.48 %, N = 5.90 %; berechnet: C= 81.43 %, H = 5.01 %, N= 5.90 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 221 (44) [M^+], 130 (10), 119 (100), 102 (14), 91 (23), 65 (14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2229 (w), 1649 (vs), 1603 (m), 1403 (w), 1314 (m), 1282 (m), 1140 (w), 1018 (w), 930 (w), 856 (m), 828 (w), 756 (s), 722 (w), 678 (m), 574 (w), 546 (w).

7.5.23. 2-Furyl-(4-tolyl)keton (4g)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-2-furyloxoacetat (**1k**, 214 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 122 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 85:15) wurde 2-Furanyl-(4-tolyl)keton (**4g**, 94.4 mg, 51 %, CAS-Nr. 13365-62-3) als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.92$ (d, ^{3}J (H,H)=8.12 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.28-7.36 (d, ^{3}J (H,H)=7.3 Hz, 2H), 7.23-7.27 (d, ^{3}J (H,H)=3.4 Hz, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 2.44 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 182.3$, 152.3, 146.9, 143.4, 134.4, 129.4, 129.0 120.3, 112.1, 21.5 ppm.

CHN: C = 74.93 %, H = 5.47 %; berechnet: C= 77.40 %, H = 5.41 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 186 (87) [M^+], 171 (21), 158 (27), 119 (100), 95 (17), 91 (45), 65 (24).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3130 (w), 3031 (w), 2921 (w), 1643 (vs), 1607 (vs), 1561 (s), 1463 (vs), 1389 (s), 1314 (s), 1300 (vs), 1226 (w), 1176 (s), 1148 (w), 1082 (w), 1016 (m), 950 (m), 888 (m), 874 (s), 832 (w), 754 (s), 626 (w).

7.5.24. 2-Thienyl-(4-tolyl)keton (4h)

Das Keton wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-2-thienylacetat (**1l**, 233 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 122 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 85:15) wurde 2-Thienyl-(4-tolyl)keton (**4h**, 90.2 mg, 45 %, CAS-Nr. 6933-25-1) als gelber Feststoff (Schmelzpunkt 86.8 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.77$ (d, ^{3}J (H,H)=7.7 Hz, 2H), 7.68 (d, ^{3}J (H,H)=4.6 Hz, 1H), 7.63 (d, ^{3}J (H,H)=3.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.14 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.42 ppm (s, 3H).

^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 188.0$, 143.8, 143.1, 135.4 134.6, 133.9, 129.4 129.2 127.9, 21.7 ppm.

CHN: C = 71.74 %, H = 5.06 %; berechnet: C= 71.26 %, H = 4.98 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 202 (100) [M^+], 187 (57), 119 (96), 111 (55), 91 (45), 65 (26).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1621 (vs), 1603 (vs), 1511 (m), 1441 (w), 1413 (vs), 1288 (s), 1230 (m), 1180 (m), 1132 (w), 1052 (m), 884 (w), 844 (m), 784 (m), 744 (s), 728 (vs), 698 (m), 604 (m).

7.6. Darstellung von Kaliumaryl(*N*-arylimino)acetaten

7.6.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem typischen Ansatz wird eine Aryloxoessigsäure (**1**, 50.0 mmol) mit einem elektronenreichen Arylamin (**5**, 45.0 mmol) in 200 ml Methanol für 16 Stunden gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und dreimal mit 20 ml Diethylether gewaschen.

Der Rückstand (entsprechend ca. 41.6-43.2 mmol) wird mit Kalium-*tert.*-butoxid (4.67-4.85 g, 41.6-43.2 mmol) in 200 ml Diethylether für 2 Stunden gerührt, der Feststoff abfiltriert und dreimal mit 20 ml Diethylether gewaschen. Im Vakuum wird verbleibendes Lösungsmittel entfernt.

7.6.2. Kalium-(*N*-(4-methoxyphenyl)imino)phenylacetat (6a)

Das Salz wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Oxophenylessigsäure (**1a-H**, 15.0 g, 100 mmol) und *p*-Anisidin (**5a**, 11.1 g, 10.5 ml, 90.0 mmol) als blaßgelber Feststoff (**6a**, 26.0 g, 88.6 mmol, 98 %, Zersetzungspunkt ca. 230 °C) synthetisiert.

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d^{6}, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 4:1): $\delta = $ 7.82-7-87 und 7.87-7.91 (2 m, 2H), 7.49-7.59 (m, 3H), 6.96-7.02 und 7.02-7.06 (2 m, 2H), 6.87-6.95 (m, 2H), 3.70 und 3.74 ppm (2 s, 3H).

^{13}C-NMR (151 MHz, DMSO-d^{6}): $\delta = $ 167.1, 160.9, 156.9, 142.8, 134.0 und 134.5, 131.6, 129.4, 129.1, 128.9, 127.6, 121.5, 114.2 und 114.8, 55.3 und 55.4 ppm.

CHN: C = 58.60 %, H = 4.40 %, N = 4.36 %; berechnet: C= 61.41 %, H = 4.12 %, N = 4.77 %.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3270 (m, br), 1623 (s), 1577 (vs), 1497 (vs), 1403 (m), 1288 (m), 1242 (vs), 1202 (s), 1178 (m), 1104 (m), 1026 (m), 1012 (w), 860 (w), 848 (w), 766 (w), 710 (m).

7.6.3. Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (6b)

Das Salz wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Oxophenylessigsäure (**1a-H**, 751 mg, 5.00 mmol) und *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin (**5b**, 613 mg, 4.50 mmol) als zitronengelber Feststoff (**6b**, 1.29 g, 4.22 mmol, 94 %, Zersetzungspunkt ca. 220 °C) synthetisiert.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^{6}): $\delta = $ 7.85-7.91 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.61-6.66 (m, 2H), 2.85 ppm (s, 6H).

^{13}C-NMR (151 MHz, DMSO-d^{6}): $\delta = $ 169.2, 166.5, 147.5, 140.9, 137.8, 129.2, 127.9, 127.7, 122.8, 112.5, 40.6 ppm.

CHN: C = 61.53 %, H = 5.16 %, N = 8.72 %; berechnet: C= 62.72 %, H = 4.93 %, N = 9.14 %.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3356 (m, br), 1597 (vs), 1509 (vs), 1395 (s), 1338 (m), 1316 (m), 1214 (s), 1134 (w), 1056 (w), 1012 (w), 946 (w), 852 (m), 838 (m), 706 (m), 572 (w).

7.6.4. Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)-(4-tolyl)acetat (6c)

Das Salz wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Oxo-(4-tolyl)essigsäure (**1b-H**, 821 mg, 5 mmol) und *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin (**5b**, 613 mg, 4.50 mmol) als dunkelgelber Feststoff (**6c**, 1.32 g, 4.12 mmol, 91 %, Zersetzungspunkt ca. 200 °C) synthetisiert.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^{6}, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta = 7.74$-7.84 (m, 2H), 7.10-7.22 und 7.25-7.32 (2 m, 4H), 6.47-6.70 (m, 2H), 2.70 und 2.86 (2 s, 6H), 2.34 und 2.36 ppm (2 s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d^{6}, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, Kaliumoxo(4-tolyl)acetat als Verunreinigung*): $\delta = 196.2$*, 166.5 und 169.4, 147.4, 141.1, 140.3, 138.6, 135.1, 129.1, 128.9, 128.4, 127.9, 122.8, 115.3, 115.1, 112.6, 41.9*, 40.7 und 40.8, 21.0 und 21.2 ppm.

CHN: C = 71.65 %, H = 6.96 %, N = 10.08 %; berechnet: C= 72.32 %, H = 6.43 %, N = 9.92 %.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3410 (m, br), 2961 (w), 2885 (w), 1603 (vs), 1511 (s), 1387 (s), 1355 (m), 1214 (m), 1090 (m), 1010 (w), 946 (w), 840 (w), 774 (w), 572 (w).

7.6.5. Kalium-(4-chlorphenyl)-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)acetat (6d)

Das Salz wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus (4-Chlorphenyl)-oxoessigsäure (**1h-H**, 923 mg, 5.00 mmol) und *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin (**5b**, 613 mg, 4.50 mmol) als dunkelgelber Feststoff (**6d**, 1.37 g, 4.02 mmol, 89 %, Zersetzungspunkt ca. 210-220 °C) synthetisiert.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^{6}, Kalium-(4-chlorphenyl)oxoacetat und *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin als deutliche Verunreinigungen*): $\delta = 7.81$-7.91 (m, 2H), 7.50-7.55*, 7.32-7.38 und 7.38-7.43 (2 m, 2H), 7.14-7.19 und 7.22-7.30 (2 m, 2H), 2.85*, 2.67 und 2.77 ppm (2 s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d^{6}, Kalium-(4-chlorphenyl)oxoacetat und *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin als deutliche Verunreinigungen*): $\delta = 195.2$*, 168.8, 168.6, 167.8, 165.1, 147.7, 140.4, 140.2, 140.1, 137.3, 136.7, 133.7, 133.0, 130.8, 129.6, 128.5, 128.0, 127.8, 126.9, 123.0, 115.3, 115.1, 112.5, 111.7, 41.9, 40.7, 40.6 ppm.

CHN: C = 61.79 %, H = 5.85 %, N = 9.76 %; berechnet: C= 63.47 %, H = 4.99 %, N = 9.25 %.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 (br), 1605 (vs), 1577 (vs), 1511 (s), 1397 (m), 1351 (m), 1312 (w),

1216 (m), 1210 (m), 1180 (m), 1014 (w), 944 (w), 858 (w), 836 (w), 818 (w), 728 (w).

7.6.6. Kalium-(2-furyl)-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)acetat (6e)

Das Salz wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus (2-Furyl)-oxoessigsäure (**1k-H**, 700 mg, 5.00 mmol) und *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin (**5b**, 613 mg, 4.50 mmol) als brauner Feststoff (**6e**, 1.13 g, 3.80 mmol, 84 %, Schmelzpunkt ca. 190 °C (Zersetzung)) synthetisiert.

Daten der Iminoessigsäure (999 mg, 3.87 mmol, 86 %):

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^{6}, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta = 8.42$-8.45 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 6.96-7.03 und 7.20-7.25 (2 m, 2H), 6.64-6.78 (m, 3H), 2.89 und 2.91 ppm (2 s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d^{6}): $\delta = 152.6$, 149.4, 145.4, 143.3, 139.4, 122.2, 114.6, 112.6, 112.4, 112.3, 40.2 ppm.

CHN: C = 64.83 %, H = 5.64 %, N = 10.94 %; berechnet: C= 65.11 %, H = 5.46 %, N = 10.85 %.

Kaliumsalz:

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d^{6}, Spuren von *tert.*-Butanol als Verunreinigung*): $\delta = 7.67$-7.73 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.58-6.63 (m, 2H), 6.49-6.54 (m, 1H), 3.47* (br), 2.84 (s, 6H), 1.10* ppm.

^{13}C-NMR (151 MHz, DMSO-d^{6}, Spuren von *tert.*-Butanol als Verunreinigung*): $\delta = 167.5$, 157.7, 153.5, 147.7, 144.0, 140.3, 123.0, 113.1, 112.6, 111.6, 40.7, 31.4*.

CHN: C = 50.66 %, H = 4.94 %, N = 8.48 %; berechnet: C= 56.74 %, H = 4.42 %, N = 9.45 %.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3255 (m, br), 2885 (w), 1611 (vs), 1601 (vs), 1515 (s), 1477 (m), 1375 (m), 1361 (m), 1312 (m), 1214 (m), 1158 (w), 1038 (w), 1002 (w), 948 (w), 916 (w), 832 (w), 776 (w), 762 (w), 724 (w), 594 (w), 578 (w).

7.6.7. Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)-(2-thienyl)acetat (6f)

Das Salz wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Oxo-(2-thienyl)essigsäure (**1l-H**, 797 mg, 98 %, 5.00 mmol) und *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylen-diamin (**5b**, 613 mg, 4.50 mmol) als ockerfarbener Feststoff (**6f**, 891 mg, 2.85 mmol, 63 %, Zersetzungspunkt ca. 220 °C) synthetisiert.

Daten der Iminoessigsäure (1.03 g, 3.77 mmol, 84 %):

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^{6}, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 2:1): $\delta = 7.72$-7.76 und 8.03-8.07 (2 m, 1H), 7.34-7.37 und 7.85-7.88 (2 m, 1H), 7.14-7.17 und 7.21-7.26 (2 m, 1H), 6.84-6.89 und 6.94-6.97 (2 m, 2H), 6.66-6.71 und 6.73-6.79 (2 m, 2H), 2.84 und 2.89 ppm (2 s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d^{6}, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta = 166.6$, 148.5, 143.5 , 141.9, 137.8 136.3, 135.6, 130.8, 130.21, 129.6, 128.6, 128.2, 122.3, 119.6, 114.6, 112.6, 112.4, 41.4, 40.2 ppm.

CHNS: C = 59.72 %, H = 5.41 %, N = 10.16 %, S = 11.47 %; berechnet: C= 61.29 %, H = 5.14 %, N = 10.21 %, S = 11.69 %.

Kaliumsalz:

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d^{6}, ca. 30 % sind zu Oxo(2-thienyl)acetat hydrolysiert*): $\delta = 7.86$-7.88*, 7.72-7.73*, 7.48-7.54 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.13-7.17* 7.07-7.12 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.59-6.64 (m, 2H), 2.84 ppm (s, 6H).

^{13}C-NMR (151 MHz, DMSO-d^{6}): $\delta = 167.1$, 161.8, 147.6, 146.0, 140.0, 134.0, 129.3, 128.2, 127.3, 123.0, 112.5, 40.6 ppm.

CHNS: C = 43.45 %, H = 4.14 %, N = 5.29 %, S = 10.29 %; berechnet: C= 53.82 %, H = 4.19 %, N = 5.29 %, S = 10.26 %.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3280 (m, br), 3069 (w), 1635 (s), 1603 (vs), 1507 (s), 1425 (m), 1395 (m), 1343 (m), 1310 (m), 1240 (m), 1212 (m), 1052 (w), 944 (w), 838 (w), 708 (m).

7.7. Decarboxylierende Kreuzkupplungen von 2-(*N*-Arylimino)acetaten

7.7.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem typischen Ansatz werden in einem ausgeheizten 20 ml Reaktionsgefäß Kalium-aryl(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)acetat (**6**, 1.20 mmol), Palladium(II)-1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetylacetonat (5.2 mg, 10 µmol), wasserfreies Kupfer(I)bromid (21.5 mg, 150 µmol), Magnesiumtrifluormethansulfonat (16.1 mg, 50.0 µmol) und gemahlene, ausgeheizte Molsiebe (200 mg, 3 Å) unter Stickstoff vorgelegt und mit einer entgasten Lösung des Bromaromaten (**2**, 1.00 mmol), 1,1'-Diphenylphosphinoferrocen (5.7 mg, 10 µmol) und 1,10-Phenanthrolin (13.5 mg, 75.0 µmol) in 2 ml NMP versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei 125°C gerührt, mit 20 ml Wasser versetzt und drei-

mal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Das Produkt wird nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat-Gradient) erhalten.

7.7.2. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7b)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 4-Brom-toluol (**2a**, 171 mg, 122 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 90:10) wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N'*-[(phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7b**, 260 mg, 83 %) als orangefarbener Feststoff (Schmelzpunkt 99.3 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.2:1): $\delta = 7.61$-7.66 und 7.71-7.76 (2 m, 2H), 7.27-7.33 und 7.35-7.46 (2 m, 3H), 7.05-7.13 und 7.15-7.22 (2 m, 4H), 6.68-6.76 (m, 2H), 6.53-6.60 (m, 2H), 2.87 und 2.88 (2 s, 6H), 2.35 und 2.40 ppm (2 s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta = 165.9$ und 166.2, 147.2, 141.0,140.9, 140.8, 140.3, 138.1, 137.8, 137.3, 134.1, 130.0, 129.6, 129.5, 129.03, 128.95, 128.72, 128.70, 128.1, 128.0, 123.0 und 123.1, 112.6 und 112.7, 40.77 und 40.79, 21.33 und 21.34 ppm.

CHN: C = 83.94 %, H = 7.15 %, N = 8.93 %; berechnet: C= 84.04 %, H = 7.05 %, N = 8.91 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 343 (28), 342 (100) [M^+], 341 (57), 325 (22), 207 (30), 192 (20), 77 (23).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1607 (s), 1509 (vs), 1441 (m), 1351 (m), 1226 (m), 1176 (m), 1166 (m), 1064 (w), 944 (m), 820 (vs), 776 (m), 704 (vs), 670 (m).

7.7.3. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(2-naphthyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylen-diamin (7c)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 2-Brom-naphthalin (**2c**, 207 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 85:15) wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N'*-[(2-naphthyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylen-diamin (**7c**, 185 mg, 53 %) als orangeroter Feststoff (Schmelzpunkt 118.7 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.2:1): $\delta = 7.99$-8.02 und 8.11-8.15 (2 m, 1H), 7.35-7.56 und 7.71-7.93 (2 m, 5H), 6.73-6.82 und 7.23-7.29 (2 m,

2H), 6.49-6.56 und 6.56-6.63 (2 m, 1H), 2.86 und 2.91 ppm (2 s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta = 165.7$ und 165.8, 147.4, 140.8, 140.7, 140.6, 138.0, 137.3, 134.9, 134.3, 132.9, 132.8, 130.1, 129.9, 129.7, 129.3, 129.2, 128.9, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.1, 127.0, 126.6, 126.2, 126.1, 125.6, 123.3 und 123.4, 112.6 und 112.7, 40.7 und 40.8 ppm.

CHN: C = 85.52 %, H = 6.13 %, N = 7.96 %; berechnet: C= 85.68 %, H = 6.33 %, N = 7.99 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 352 (36), 351 (100), 349 (13) [M^+], 274 (19), 224 (16), 208 (15), 136 (30), 77 (20).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1605 (m), 1507 (s), 1441 (m), 1347 (m), 1226 (m), 1180 (m), 1166 (w), 1116 (w), 1060 (w), 936 (w), 896 (w), 818 (vs), 750 (m), 704 (vs).

7.7.4. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(2-mesityl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7d)

Das Imin (**7d**) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 2-Brom-mesitylen (**2f**, 199 mg, 153 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. GC-Ausbeute: 10 %

MS (70 eV): *m/z* (%): 343 (27), 342 (100) [M^+], 341 (55), 325 (21), 207 (29), 192 (22), 77 (24).

7.7.5. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(4-methoxyphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7e)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 4-Brom-anisol (**2g**, 187 mg, 126 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(4-methoxyphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7e**, 270 mg, 82 %) als orangefarbener Feststoff (Schmelzpunkt 119.0 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.7:1): $\delta =$ 7.66-7.78 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 1H), 7.26-7.48 (m, 2H), 7.08-7.23 (m, 2H), 6.80-6.97 (m, 2H), 6.66-6.78 (m, 2H), 6.53-6.65 (m, 2H), 3.83 und 3.87 (s, 3H), 2.88 und 2.91 ppm (2 s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta = 165.6$ und 165.9, 161.3, 159.4, 147.1 und 147.2, 141.0 und 141.2, 137.3, 133.2, 131.4, 130.6, 130.0, 129.6, 129.21, 129.15, 128.1, 128.0, 123.0 und 123.1, 113.4, 112.7 und 112.8, 55.1 und 55.3,

40.9 ppm.

CHN: C = 79.88 %, H = 6.82 %, N = 8.64 %; berechnet: C= 79.97 %, H = 6.71 %, N = 8.48 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 332 (31), 331 (100), 330 (15) [M^+], 254 (38), 208 (13), 77 (19), 40 (14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1653 (m), 1607 (s), 1559 (s), 1507 (vs), 1437 (m), 1260 (s), 1228 (s), 1166 (s), 1064 (m), 1030 (s), 816 (vs), 702 (s), 670 (s), 662 (m), 540 (m).

7.7.6. ***N,N-*Dimethyl-*N'*-[(4-methylsulfanylphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p-*phenylendiamin (7f)**

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromthioanisol (**2h**, 203 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 85:15) wurde ,*N-*Dimethyl-*N'*-[(4-methylsulfanylphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p-*phenylendiamin (**7f**, 220 mg, 64 %) als orangefarbener Feststoff (Schmelzpunkt 109.9 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta =$ 7.64-7.69 und 7.69-7.75 (2 m, 2H), 7.26-7.36 und 7.37-7.47 (2 m, 3H), 7.08-7.13 und 7.23-7.26 (2 m, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 6.68-6.76 (m, 2H), 6.54-6.63 (m, 2H), 2.89 und 2.91 (2 s, 6H), 2.50 und 2.52 ppm (2 s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta =$ 165.2 und 165.5, 147.3, 141.4, 140.9, 140.7, 140.6, 139.1, 137.15, 137.11, 133.45, 130.2, 130.1, 129.5, 129.3, 129.1, 128.2, 128.10, 128.05, 125.3, 123.3, 123.1, 112.6 und 112.8, 40.8, 15.1 und 15.3 ppm.

CHNS: C = 76.09 %, H = 6.24 %, N = 8.15 %, S = 9.18 %; berechnet: C= 76.26 %, H = 6.40 %, N = 8.08 %, S = 9.25 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 347 (33), 346 (100) [M^+], 345 (11), 269 (23), 223 (12), 135 (19), 77 (17).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1605 (s), 1549 (m), 1507 (vs), 1441 (m), 1338 (m), 1226 (m), 1164 (m), 1122 (m), 1090 (s), 958 (m), 820 (vs), 702 (vs), 670 (w).

7.7.7. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(4-(dimethylamino)phenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7g)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 4-Brom-*N*,*N*-dimethylanilin (**2i**, 200 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N'*-[(4-(dimethylamino)phenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7g**, 170 mg, 50 %) als orangefarbener Feststoff (Schmelzpunkt 173.1 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 2.1:1): δ = 7.61-7.69 und 7.71-7.76 (2 m, 2H), 7.26-7.34 und 7.36-7.47 (2 m, 3H), 7.03-7.10 und 7.16-7.23 (2 m, 2H), 6.52-6.84 (m, 6H), 2.99 und 3.04 (2 s, 6H), 2.87 und 2.91 ppm (2 s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 166.1 und 166.7, 151.7, 150.1, 146.8 und 147.0, 142.1, 141.8, 141.6, 137.8, 131.5, 130.4, 129.7, 129.6, 129.4, 128.2, 127.9, 127.8, 124.0, 123.1, 122.9, 112.9 und 113.1, 111.0 und 111.1, 41.0, 40.1 und 40.2 ppm.

CHN: C = 79.93 %, H = 7.59 %, N = 12.19 %; berechnet: C= 80.43 %, H = 7.34 %, N = 12.23 %.

HRMS: 343.2051, berechnet: 343.2048.

MS (70 eV): *m/z* (%): 344 (31), 343 (100) [M^+], 342 (21), 328 (12), 266 (19), 208 (22), 77 (15).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1617 (m), 1583 (s), 1507 (s), 1441 (m), 1369 (m), 1343 (m), 1320 (m), 1224 (s), 1198 (m), 1164 (m), 1142 (m), 1058 (m), 942 (m), 914 (w), 816 (vs), 700 (s), 670 (m).

7.7.8. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(2-methoxyphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7h)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 2-Brom-anisol (**2j**, 187 mg, 125 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N'*-[(2-methoxyphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7h**, 190 mg, 58 %) als orangefarbener Feststoff (Schmelzpunkt 92.9 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.72-7.77 (m, 2H), 7.26-7.41 (m, 4H), 6.97-7.02 (m, 1H),

6.83-6.92 (m, 2H), 6.71-6.76 (m, 2H), 6.51-6.57 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.84 ppm (s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 163.8$, 156.9, 147.4, 141.3, 140.0, 130.0, 129.9, 129.6, 128.2, 126.7, 122.2, 120.4, 112.5, 110.9, 55.3, 40.9 ppm.

CHN: C = 80.05 %, H = 6.69 %, N = 8.49 %; berechnet: C = 79.97 %, H = 6.71 %, N = 8.48 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 331 (25), 330 (97) [M^+], 167 (21), 136 (100), 135 (69), 121 (23), 77 (25).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1605 (s), 1509 (vs), 1485 (s), 1443 (s), 1345 (m), 1248 (s), 1228 (s), 1166 (m), 1108 (m), 1046 (w), 1022 (m), 956 (m), 816 (m), 754 (s), 698 (s).

7.7.9. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(4-fluorphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7i)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und Brom-4-fluorbenzol (**2k**, 175 mg, 110 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 85:15) wurde *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(4-fluorphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7i**, 240 mg, 75 %) als orangefarbener Feststoff (Schmelzpunkt 94.6 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.1:1): $\delta =$ 7.66-7.75 (m, 2H), 7.26-7.35 und 7.35-7.46 (2 m, 3H), 6.95-7.09 und 7.10-7.19 (2 m, 4H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.49-6.60 (m, 2H), 2.86 und 2.88 ppm (2 s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta = 164.6$ und 165.0, 162.3 und 164.1 (d, ^{1}J (C,F)=248.8 und 250.6 Hz), 147.4, 140.6, 140.5, 140.4, 137.0, 133.1 und 136.7 (d, ^{4}J (C,F)=3.7 und 2.8 Hz), 131.0 und 131.6 (2 d, ^{3}J (C,F)=8.3 Hz), 130.2, 129.5, 129.0, 128.4, 128.1 und 128.2, 123.0 und 123.2, 115.0 und 115.2 (2 d, ^{2}J (C,F)=21.3 und 22.2 Hz), 112.6 und 112.7, 40.8 ppm.

^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = -110.8 und -112.1 (s, 1F) ppm.

CHN: C = 79.22 %, H = 6.39 %, N = 8.90 %; berechnet: C= 79.22 %, H = 6.01 %, N = 8.80 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 319 (29), 318 (100) [M^+], 317 (15), 241 (28), 223 (19), 135 (23), 77 (22).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1611 (m), 1595 (m), 1507 (vs), 1441 (m), 1353 (m), 1288 (m), 1224 (s), 1166 (m), 1064 (m), 958 (m), 846 (m), 806 (s), 690 (s), 534 (m).

7.7.10. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(4-chlorphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7j)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und Brom-4-chlorbenzol (**2l**, 175 mg, 110 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N'*-[(4-chlorphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7j**, 298 mg, 86 %) als orangefarbener Feststoff (Schmelzpunkt 127.1 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 7.66-7.74 (m, 2H), 7.26-7.48 (m, 5H), 7.11-7.19 (m, 2H), 6.67-6.74 (m, 2H), 6.52-6.62 (m, 2H), 2.90 und 2.92 ppm (2 s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 164.5 und 164.7, 147.4 und 147.5, 140.4, 140.3, 140.2, 139.0, 136.8, 136.1, 135.6, 134.2, 131.1, 130.3, 129.4, 128.9, 128.4, 128.3, 128.1, 123.1 und 123.3, 112.5 und 112.7, 40.7 und 40.8 ppm.

CHN: C = 75.01 %, H = 5.82 %, N = 8.46 %; berechnet: C= 75.33 %, H = 5.72 %, N = 8.37 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 337 (35), 336 (36), 335 (100), 334 (12) [M^+], 258 (24), 224 (26), 136 (23), 77 (29).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1607 (m), 1507 (s), 1441 (m), 1339 (m), 1262 (vs), 1104 (vs), 1086 (vs), 1026 (s), 820 (vs), 802 (vs), 708 (m).

7.7.11. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(4-cyanophenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7k)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 4-Brombenzonitril (**2m**, 182 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N'*-[(4-cyanophenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7k**, 250 mg, 77 %, IUPAC-Bezeichung 4-[{[4-(Dimethylamino)phenyl]-imino}(phenyl)methyl]benzonitril) als roter Feststoff (Schmelzpunkt 148.1 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 7.61-7.65 und 7.82-7.87 (2

m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.35-7.49 (m, 3H), 7.14-7.19 und 7.27-7.33 (2 m, 2H), 6.63-6.68 und 6.71-6.76 (2 m, 2H), 6.52-6.58 (m, 2H), 2.92 ppm (s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta =$ 162.9 und 163.6, 147.7 und 148.0, 144.6, 142.2, 139.7, 139.4, 139.3, 136.4, 132.0, 131.8, 130.6, 130.3, 129.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.3, 123.8, 123.1, 118.8, 118.4, 113.0, 112.5, 112.2, 112.0. 40.56 und 40.62 ppm.

CHN: C = 81.24 %, H = 5.85 %, N = 12.97 %; berechnet: C= 81.20 %, H = 5.89 %, N = 12.91 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 327 (35), 326 (100), 325 (12) [M^+], 249 (16), 224 (34), 208 (18), 77 (26), 51 (14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2227 (m), 1609 (s), 1513 (vs), 1443 (s), 1359 (s), 1318 (m), 1284 (w), 1230 (m), 1170 (m), 1066 (w), 950 (m), 814 (s), 782 (m), 698 (s).

7.7.12. *N*,*N*-Dimethyl-*N′*-[(4-acetylphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7l)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromacetophenon (**2o**, 199 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N′*-[(4-acetylphenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7l**, 195 mg, 57 %) als rotbrauner Feststoff (Schmelzpunkt 111.7 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.1:1): $\delta =$ 7.89-7.99 (m, 2H), 7.67-7.74 und 7.80-7.85 (2 m, 2H), 7.27-7.47 (m, 4H), 7.15-7.19 (m, 1H), 6.66-7.76 (m, 2H), 6.52-6.58 (m, 2H), 2.90 und 2.91 (2 s, 6H), 2.62 und 2.65 ppm (2 s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta =$ 197.6 und 197.8, 164.2 und 164.7, 147.5 und 147.7, 144.7, 142.3, 140.1, 140.0, 139.8, 137.8, 136.8, 136.5, 130.4, 129.9, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 123.1 und 123.6, 112.4 und 112.6, 40.6 und 40.7, 26.6 und 26.8 ppm.

CHN: C = 80.19 %, H = 6.55 %, N = 8.65 %; berechnet: C= 80.67 %, H = 6.48 %, N = 8.18 %.

HRMS: 342.1720, berechnet: 342.1732.

MS (70 eV): *m/z* (%): 344 (35), 343 (100) [M^+], 342 (19), 282 (19), 266 (23), 224 (24), 208 (35).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1683 (vs), 1607 (vs), 1511 (vs), 1443 (m), 1399 (m), 1355 (s), 1264 (vs), 1230 (s), 1184 (m), 1062 (m), 954 (m), 822 (s), 708 (vs), 670 (m), 604 (w), 592 (w).

7.7.13. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(4-(ethoxycarbonyl)phenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7m)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und Ethyl-4-brombenzoat (**2p**, 229 mg, 160 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 80:20) wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N'*-[(4-(ethoxycarbonyl)phenyl)-(phenyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7m**, 260 mg, 70 %, IUPAC-Bezeichung Ethyl-4-[{[4-(dimethylamino)phenyl]imino}(phenyl)methyl]benzoat) als orangefarbener Feststoff (Schmelzpunkt 81.0 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 7.96-8.11 (m, 2H), 7.67-7.82 (m, 2H), 7.15-7.48 (m, 5H), 6.66-6.78 (m, 2H), 6.52-6.60 (m, 2H), 4.36-4.47 (m, 2H), 2.895 und 2.905 (2 s, 6H), 1.38-1.47 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 166.2 und 166.3, 164.5 und 164.9, 147.5 und 147.7 142.0, 140.2, 140.1, 139.9, 136.9, 131.4, 130.3, 130.1, 129.6, 129.4, 129.3, 129.2, 128.84, 128.82, 128.5, 128.3, 128.2, 123.1 und 123.5, 112.4 und 112.6, 61.05 und 61.09, 40.67 und 40.70, 14.3 ppm.

CHN: C = 77.37 %, H = 6.48 %, N = 7.51 %; berechnet: C = 77.39 %, H = 6.49 %, N = 7.52 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 373 (35), 372 (100) [M^+], 344 (31), 299 (13), 223 (21), 135 (14), 77 (15).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2793 (w), 1719 (s), 1607 (m), 1507 (s), 1443 (m), 1272 (vs), 1228 (s), 1100 (vs), 1014 (m), 958 (m), 820 (s), 782 (m), 710 (s).

7.7.14. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(4-(trifluormethyl)phenyl)-(phenyl)-methylen)-*p*-phenylendiamin (7n)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 4-Brombenzotrifluorid (**2r**, 227 mg, 142 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 85:15) wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N'*-[(4-(trifluormethyl)phenyl)-(phenyl)-methylen)-*p*-phenylendiamin (**7n**, 303 mg, 82 %) als orangefarbener Feststoff (Schmelzpunkt 117.4 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta =$ 7.69-7.74 und 7.84-7.89 (2 m, 2H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.27-7.52 (m, 4H), 7.16-7.22 (m, 1H), 6.67-6.78 (m, 2H), 6.54-6.61 (m, 2H), 2.92 ppm (s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta =$ 163.9 und 164.2, 147.6 und 147.8, 141.0, 140.0, 139.9, 139.8, 133.5 (q, ^{1}J (C,F)=ca. 630 Hz), 130.2 und 131.5 (q, ^{2}J (C,F)=32.7 und 32.1 Hz), 130.0, 129.4, 129.2, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 125.0 und 125.1 (q, ^{3}J (C,F)=3.69 Hz), 123.1 und 123.5, 122.5 und 122.7, 112.4 und 112.6, 40.6 und 40.7 ppm.

^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): $\delta =$ -62.6 (s, 3F) ppm.

CHN: C = 71.75 %, H = 5.26 %, N = 7.69 %; berechnet: C= 71.73 %, H = 5.20 %, N = 7.60 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 369 (35), 368 (100) [M^+], 291 (15), 223 (28), 135 (14), 77 (19), 42 (10).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1609 (s), 1507 (vs), 1443 (m), 1407 (m), 1351 (m), 1320 (vs), 1166 (s), 1128 (vs), 1108 (s), 1064 (vs), 1014 (m), 960 (w), 948 (w), 860 (m), 818 (m), 706 (m), 678 (w).

7.7.15. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(phenyl)-(3-pyridyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7o)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]imino)phenylacetat (**6b**, 368 mg, 1.20 mmol) und 3-Brom-pyridin (**2t**, 158 mg, 96.3 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation (>250 °C, $2.4\cdot10^{-2}$ mbar) wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N'*-[(phenyl)-(3-pyridyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7o**, 254 mg, 84 %) als rotes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta =$ 8.60-8.64 und 8.81-8.85 (2 m, 1H), 8.38-8.42 und 8.51-8.54 (2 m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.20-7.24 und 8.03-8.08 (2 m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.61-6.75 (m, 2H), 6.48-6.55 (m, 2H), 2.86 und 2.87 ppm (2 s, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta =$ 162.9 und 163.0, 150.6, 150.4, 150.2, 149.2, 147.6 und 147.7, 140.1, 139.8, 139.7, 137.1, 136.2, 136.2, 135.9, 133.0, 130.5, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 123.5, 122.96 und 123.00, 112.4 und 112.7, 40.6 und 40.7 ppm.

HRMS: 301.1594, berechnet: 301.1579.

MS (70 eV): *m/z* (%): 302 (27), 301 (100) [M^+], 300 (21), 224 (21), 223 (31), 135 (29), 77 (30).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1659 (s), 1613 (vs), 1503 (vs), 1443 (vs), 1413 (s), 1351 (vs), 1228 (s), 1166 (s), 1062 (m), 1026 (m), 948 (s), 822 (s), 752 (m), 706 (m).

7.8. Decarboxylierende Tandem-Iminsynthesen

7.8.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem typischen Ansatz werden in einem ausgeheizten 20 ml Reaktionsgefäß Kalium-aryloxoacetat (**1**, 1.20 mmol), Palladium(**II**)-1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetylacetonat (5.2 mg, 10 µmol), wasserfreies Kupfer(I)bromid (21.5 mg, 150 µmol) und gemahlene, ausgeheizte Molsiebe (200 mg, 3 Å) unter Stickstoff vorgelegt und mit einer entgasten Lösung des Bromaromaten (**2**, 1.00 mmol), des Amins (**5**, 1.20 mmol), 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen (5.7 mg, 10 µmol) und 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 150 µmol) in 2 ml NMP versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei 100°C gerührt, mit 20 ml Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Das Produkt wird nach Destillation erhalten.

7.8.2. *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (8a)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 122 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**8a**, 252 mg, 91 %) als blaßgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1:1): δ = 7.47-7.53 und 7.56-7.64 (2 m, 2H), 7.28-7.37 und 7.38-7.47 (2 m, 3H), 7.14-7.19 und 7.23-7.28 (2 m, 2H), 7.04-7.09 und 7.10-7.14 (2 m, 2H), 3.17-3.33 (m, 1H), 2.36 und 2.44 (2 s, 3H), 1.55-1.82 (m, 7H), 1.10-1.34 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 165.4 und 165.7, 140.6, 139.5, 137.6 und 137.7, 134.3, 129.4, 128.9, 128.6, 128.33, 128.26, 128.2, 127.8, 127.6, 61.2 und 61.3, 34.0, 25.7, 24.4, 21.2 und 21.3 ppm.

HRMS: 277.1819, berechnet: 277.1830.

MS (70 eV): *m/z* (%): 278 (100), 277 (38) [M^+], 263 (21), 235 (21), 200 (30), 165 (36), 104 (29).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3079 (m), 2923 (vs), 2851 (vs), 1659 (w), 1621 (s), 1607 (s), 1575 (m), 1567 (m), 1507 (m), 1489 (m), 1445 (s), 1312 (s), 1288 (s), 1256 (m), 1182 (m), 1070 (m), 1028 (m), 968 (s), 888 (m), 844 (w), 824 (m), 774 (m), 758 (m), 728 (m), 698 (s), 632 (w).

7.8.3. *N*-[(1-Naphthyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8b)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 1-Bromnaphthalin (**2b**, 207 mg, 140 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(1-Naphthyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8b**, 183 mg, 58 %) als orange-gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.93-7.99 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 3H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 4H), 3.05-3.11 (m, 1H), 1.50-1.82 (m, 7H), 0.91-1.40 ppm (m, 3H).
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, Signale des Cyclohexanrings teilweise aufgespalten): δ = 164.5, 140.1, 135.6, 133.3, 130.8, 129.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 126.5, 126.2, 125.6, 125.14, 125.08, 61.8, 33.8 und 33.7, 25.6, 24.3 und 24.1 ppm.
HRMS: 313.1819, berechnet: 313.1830.
MS (70 eV): *m/z* (%): 315 (30), 314 (100), 313 (81) [M^+], 232 (17), 231 (44), 216 (36), 128 (23).
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3057 (m), 2927 (vs), 2853 (s), 1619 (m), 1505 (w), 1445 (m), 1286 (w), 1254 (w), 1214 (w), 1176 (w), 1026 (w), 960 (w), 800 (m), 758 (m), 694 (w).

7.8.4. *N*-[(2-Naphthyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8c)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 2-Bromnaphthalin (**2c**, 207 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(2-Naphthyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8c**, 292 mg, 93 %) als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.7:1): δ = 8.09-8.17 und 8.29-8.35 (2 m, 2H), 7.41-7.56 und 7.72-7.80 (2 m, 4H), 7.10-7.16 und 7.27-7.41 (2 m, 3H), 3.03-3.11 und 3.27 (m und qui, ^3J (H,H)=7.0 Hz, 1H), 1.53-1.81 (m, 7H), 1.05-1.33 ppm (m, 3H).
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 163.7 und 163.1, 148.3, 147.6, 145.8, 144.2, 138.9, 136.0, 132.5, 130.3, 130.1, 129.1, 128.7, 128.2, 128.0, 127.4,

126.7, 124.9, 123.7, 123.1, 61.8 und 61.7, 34.3, 33.8 und 33.7, 25.53 und 25.47, 24.7, 24.1 ppm.

HRMS: 313.1815, berechnet: 313.1830.

MS (70 eV): *m/z* (%): 314 (36), 313 (80) [M^+], 312 (100), 256 (40), 230 (25), 215 (39), 127 (30).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3055 (m), 2925 (vs), 2851 (vs), 1657 (w), 1615 (s), 1595 (m), 1575 (w), 1503 (w), 1489 (w), 1445 (s), 1347 (m), 1294 (m), 1234 (m), 1216 (w), 1198 (w), 1118 (w), 1072 (w), 1028 (w), 966 (w), 900 (w), 862 (m), 820 (m), 752 (s), 706 (m).

7.8.5. *N*-[(9-Phenanthryl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8d)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 9-Bromphenanthren (**2d**, 257 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(9-Phenanthryl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8d**, 240 mg, 66 %) als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Signale des Cyclohexanrings teilweise aufgespalten): δ = 8.73-8.86 (m, 2H), 7.91-8.01 (m, 1H), 7.65-7.82 (m, 6H), 7.49-7.65 (m, 2H), 7.26-7.42 (m, 3H), 2.20-2.23 und 3.17-3.30 (m, 1H), 1.47-1.90 (m, 7H), 0.90-1.41 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, Signale des Cyclohexanrings teilweise aufgespalten): δ = 164.2, 139.9, 134.4, 131.0, 130.2, 129.8, 129.7, 128.9, 128.1, 128.0, 127.03, 126.98, 126.5, 125.8, 123.0, 122.6, 61.9, 33.7 und 33.9, 25.6, 24.1 und 24.3 ppm.

HRMS: 363.1974, berechnet: 363.1987.

MS (70 eV): *m/z* (%): 365 (42), 364 (100), 363 (90) [M^+], 282 (20), 281 (45), 266 (27), 55 (18).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3059 (s), 2927 (vs), 2853 (s), 1621 (m), 1595 (m), 1491 (m), 1447 (m), 1371 (w), 1316 (w), 1264 (w), 1176 (w), 1026 (w), 914 (w), 886 (w), 848 (w), 748 (m), 722 (m), 694 (m).

7.8.6. *N*-[(2-Mesityl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8e)

Das Imin (**8e**) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 2-Brommesitylen (**2f**, 199 mg, 153 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. GC-Ausbeute: 2 %

MS (70 eV): *m/z* (%): 306 (25), 305 (41) [M^+], 292 (30), 291 (100), 223 (50), 208 (24), 194 (20).

7.8.7. *N*-[(4-Methoxyphenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8f)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromanisol (**2g**, 187 mg, 126 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-Methoxyphenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8f**, 263 mg, 90 %) als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.6:1): δ = 7.54-7.59 und 7.59-7.64 (2 m, 2H), 7.29-7.40 und 7.40-7.51 (2 m, 3H), 7.09-7.15 und 7.15-7.21 (2 m, 2H), 6.83-6.88 und 6.97-7.03 (2 m, 2H), 3.82 und 3.90 (2 s, 3H), 3.20 und 3.33 (2 qui, ^3J (H,H)=7.1 Hz, 1H), 1.55-1.83 (m, 7H), 1.10-1.35 ppm (m, 3H).
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 164.8 und 165.4, 159.2 und 160.8, 140.9, 137.6, 133.2, 129.8, 129.5, 129.4, 129.1, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 113.2 und 113.6, 61.2 und 61.3, 33.98 und 34.02, 25.7, 24.4 ppm.
HRMS: 293.1762, berechnet: 293.1780.
MS (70 eV): *m/z* (%): 294 (37), 293 (31), 292 (100) [M^+], 264 (22), 250 (32), 216 (69), 77 (24).
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2927 (vs), 2853 (s), 1651 (vs), 1599 (vs), 1573 (s), 1507 (s), 1445 (s), 1417 (m), 1312 (s), 1282 (vs), 1256 (vs), 1172 (s), 1150 (s), 1072 (w), 1032 (s), 922 (m), 842 (m), 792 (w), 742 (m), 702 (s).

7.8.8. *N*-[(4-Methylsulfanylphenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8g)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromthioanisol (**2h**, 203 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-Methylsulfanylphenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8g**, 285 mg, 92 %) als blaßgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.3:1): δ = 7.58-7.64 und 7.50-7.55 (2 m, 2H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.06-7.12 und 7.12-7.19 (2 m, 3H), 3.16-3.32 (m, 1H), 2.44 und 2.53 (2 s, 3H), 1.54-1.85 (m, 7H), 1.09-1.35 ppm (m, 3H).
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 164.7 und 164.8, 140.2 und 140.4, 138.6, 136.9 und 137.1, 133.6, 129.4, 128.5, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 125.3 und 125.7, 61.1 und 61.2, 33.8, 25.6, 24.3, 15.24 und 15.17 ppm.

HRMS: 309.1552, berechnet: 309.1551.

MS (70 eV): *m/z* (%): 310 (51), 309 (41) [M^+], 308 (100), 266 (34), 262 (35), 254 (35), 165 (48).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3077 (m), 2923 (vs), 2851 (vs), 2791 (w), 1619 (s), 1589 (s), 1551 (m), 1489 (s), 1445 (s), 1397 (m), 1306 (m), 1286 (s), 1188 (m), 1112 (w), 1092 (s), 1068 (m), 1028 (w), 1014 (w), 968 (m), 888 (w), 822 (m), 774 (m), 702 (m).

7.8.9. *N*-[(4-(Dimethylamino)phenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8h)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Brom-*N*,*N*-dimethylanilin (**2i**, 200 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-(Dimethylamino)phenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8h**, 260 mg, 85 %) als orangefarbenes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 2:1): δ = 7.48-7.55 und 7.62-7.67 (2 m, 2H), 7.28-7.36 und 7.37-7.48 (2 m, 3H), 7.05-7.11 und 7.15-7.21 (2 m, 2H), 6.60-6.67 und 6.74-6.80 (2 m, 2H), 3.18 und 3.46 (2 qui, ^3J (H,H)=7.1 Hz, 1H), 2.97 und 3.03 (2 s, 6H), 1.54-1.84 (m, 7H), 1.09-1.36 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 165.1 und 166.0, 149.9 und 151.2, 141.5, 138.0, 129.4, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.0, 127.7, 127.54, 127.48, 124.7, 111.1 und 111.4, 60.9 und 61.1, 40.1, 34.1, 25.6 und 25.7, 24.40 und 24.43 ppm.

HRMS: 306.2090, berechnet: 306.2096.

MS (70 eV): *m/z* (%): 307 (46), 306 (100) [M^+], 251 (48), 223 (55), 209 (46), 185 (69), 104 (55).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2925 (vs), 2851 (s), 1593 (vs), 1519 (s), 1481 (m), 1445 (m), 1357 (m), 1312 (m), 1292 (m), 1228 (m), 1218 (m), 1198 (m), 1156 (m), 1066 (m), 968 (w), 948 (w), 908 (w), 888 (w), 822 (m), 756 (m), 704 (m).

7.8.10. *N*-[(2-Methoxyphenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8i)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 2-Bromanisol (**2j**, 187 mg, 125 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(2-Methoxyphenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8i**, 251 mg, 86 %) als hell-gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.63-7.68 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 1.54-1.85 (m, 7H), 1.10-1.36 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, Signale des Cyclohexanrings teilweise aufgespalten): δ = 162.4, 156.1, 140.0, 129.4, 129.3, 128.6, 127.8, 127.7, 126.3, 120.4, 110.8, 62.0, 55.3, 33.7 und 33.4, 25.7, 24.4 ppm.

HRMS: 293.1778, berechnet: 293.1780.

MS (70 eV): *m/z* (%): 294 (82), 293 (36), 292 (100) [M^+], 262 (48), 210 (41), 195 (42), 104 (35).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2927 (vs), 2853 (vs), 1625 (s), 1597 (s), 1579 (m), 1487 (s), 1461 (s), 1445 (s), 1290 (m), 1248 (s), 1180 (m), 1114 (m), 1028 (s), 968 (m), 754 (s), 696 (s), 646 (w).

7.8.11. *N*-[(4-Fluorphenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8j)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und Brom-4-fluorbenzol (**2k**, 175 mg, 110 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-Fluorphenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8j**, 204 mg, 73 %) als hell-gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 7.54-7.81 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 1H), 6.94-7.02 und 7.11-7.17 (2 m, 4H), 3.19 (m, 1H), 1.52-1.80 (m, 7H), 1.06-1.32 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 164.3 und 164.5, 162.3 und 163.3 (d, ^{1}J (C,F)=246.9 und 249.7 Hz), 140.2, 137.1, 133.2 und 136.6 (d, ^{4}J (C,F)=3.7 und 2.8 Hz), 130.2 (d, ^{3}J (C,F)=8.3 Hz), 129.7, 129.54, 129.46, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.6, 114.8 und 115.5 (d, ^{2}J (C,F)=22.2 und 21.3 Hz), 61.3 und 61.5, 33.89 und 33.93, 25.63 und 25.64, 24.35 ppm.

^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = -113.1 und -111.9 (2 m, 1F).

CHN: C = 80.83 %, H = 7.59 %, N = 4.92 %; berechnet: C = 81.11 %, H = 7.16 %, N = 4.98 %.

HRMS: 281.1584, berechnet: 281.1580.

MS (70 eV): *m/z* (%): 282 (33), 281 (34) [M^+], 280 (100), 238 (36), 204 (63), 183 (67), 104 (34).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2927 (vs), 2853 (vs), 1661 (w), 1621 (s), 1599 (s), 1503 (s), 1445 (m), 1407 (m), 1286 (m), 1224 (m), 1154 (m), 1070 (w), 1030 (w), 970 (m), 888 (w), 844 (m), 814 (w), 774 (w), 736 (w), 700 (m).

7.8.12. *N*-[(4-Chlorphenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8k)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und Brom-4-chlorbenzol (**2l**, 175 mg, 110 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-Chlorphenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8k**, 280 mg, 94 %) als hellgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.52-7.64 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H), 3.16-3.30 (m, 1H), 1.54-1.84 (m, 7H), 1.10-1.35 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 164.1 und 164.2, 139.8, 138.7, 136.7, 135.5, 134.0, 131.3, 129.8, 129.6, 129.5, 129.0, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.4, 61.3 und 61.4, 33.8, 25.6, 24.2 ppm.

HRMS: 297.1280, berechnet: 297.1284.

MS (70 eV): *m/z* (%): 298 (73), 297 (38) [M^+], 296 (100), 254 (42), 220 (49), 165 (76), 104 (36).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3079 (w), 2927 (vs), 2853 (vs), 1661 (w), 1619 (s), 1589 (s), 1485 (s), 1445 (s), 1397 (m), 1286 (s), 1176 (w), 1090 (s), 1014 (m), 968 (m), 888 (w), 838 (m), 774 (m), 746 (m), 728 (m), 704 (s).

7.8.13. *N*-[(4-Cyanophenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8l)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Brombenzonitril (**2m**, 182 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-Cyanophenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8l**, 274 mg, 95 %, IUPAC-Bezeichung 4-[(Cyclohexylimino)(phenyl)methyl]benzonitril) als blaßgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 2.2:1): δ = 7.72-7.79 und 7.65-7.71 (2 m, 2H), 7.49-7.54 und 7.54-7.80 (2 m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.09-7.15 und 7.26-7.38 (2 m, 3H), 3.03-3.11 und 3.24 (qui und m, ^{3}J (H,H)=7.0 Hz, 1H), 1.51-1.80 (m, 7H), 1.06-1.32 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 163.3 und 163.9, 142.1 und 144.1, 136.0 und 139.0, 131.7 und 132.2, 130.0, 128.8, 128.63, 128.55, 128.4, 128.05 und

128.12, 127.4, 118.3 und 118.7, 112.2 und 112.8, 61.6 und 61.7, 33.7 und 33.8, 25.47 und 25.52, 24.1 und 24.2 ppm.

HRMS: 288.1629, berechnet: 288.1626.

MS (70 eV): *m/z* (%): 289 (39), 288 (40) [M^+], 287 (100), 245 (35), 211 (47), 190 (61), 186 (84).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3081 (m), 2927 (vs), 2853 (vs), 2227 (s), 1623 (m), 1491 (w), 1447 (m), 1405 (w), 1288 (m), 1068 (w), 968 (m), 850 (m), 756 (m), 706 (m).

7.8.14. *N*-[(4-Nitrophenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8m)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und Brom-4-nitrobenzol (**2n**, 202 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-Nitrophenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8m**, 175 mg, 57 %) als orange-farbenes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 2:1): δ = 8.06-8.17 und 8.29-8.38 (2 m, 2H), 7.40-7.58 und 7.65-7.80 (2 m, 4H), 7.10-7.19 und 7.28-7.40 (2 m, 3H), 3.00-3.12 und 3.26 (qui und m, ^3J (H,H)=7.1 Hz, 1H), 1.52-1.86 (m, 7H), 1.05-1.45 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 163.1 und 163.7, 147.6 und 148.3, 144.2 und 145.8, 136.0 und 138.7, 130.1 und 132.5, 129.1, 128.7, 128.2, 128.0, 127.4, 123.7, 123.1, 61.7 und 61.8, 33.70 und 33.74, 25.46 und 25.52, 24.1 ppm.

HRMS: 308.1523, berechnet: 308.1525.

MS (70 eV): *m/z* (%): 308 (40) [M^+], 307 (100), 265 (57), 253 (44), 231 (93), 165 (51), 117 (44), 55 (55).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3077 (m), 2929 (vs), 2853 (vs), 1621 (m), 1599 (s), 1519 (s), 1487 (m), 1447 (m), 1347 (s), 1314 (m), 1108 (m), 1068 (w), 1014 (w), 968 (m), 852 (m), 776 (w), 736 (w), 704 (m).

7.8.15. *N*-[(4-(Ethoxycarbonyl)phenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (8n)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und Ethyl-4-brombenzoat (**2p**, 229 mg, 160 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-(Ethoxycarbonyl)phenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8n**, 277 mg,

83 %, IUPAC-Bezeichung Ethyl-4-[(cyclohexylimino)(phenyl)methyl]benzoat) als hellgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1:1): δ = 7.96-8.02 und 8.13-8.20 (2 m, 2H), 7.54-7.60 und 7.61-7.69 (2 m, 2H), 7.30-7.41 und 7.41-7.51 (2 m, 3H), 7.12-7.20 und 7.24-7.30 (2 m, 2H), 4.39 und 4.45 (2 q, ^{3}J (H,H)=7.2 Hz, 2H), 3.11-3.20 und 3.23-3.32 (2 m, 1H), 1.55-1.85 (m, 7H), 1.40 und 1.45 (2 t, ^{3}J (H,H)=7.2 Hz, 3H), 1.08-1.35 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 166.2, 164.6, 144.3, 142.1, 139.6, 136.8, 131.1, 130.2, 129.8, 129.7, 129.2, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 61.7 und 61.6, 61.2 und 61.0, 33.8, 25.62 und 25.58, 24.3, 14.4 und 14.3 ppm.

HRMS: 335.1886, berechnet: 335.1885.

MS (70 eV): *m/z* (%): 336 (53), 335 (41) [M^+], 334 (96), 306 (63), 280 (31), 259 (100), 104 (35).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3079 (w), 2979 (m), 2927 (vs), 2853 (s), 1715 (vs), 1621 (m), 1445 (m), 1403 (m), 1274 (vs), 1176 (m), 1102 (s), 1076 (w), 1022 (m), 968 (m), 852 (w), 780 (m), 756 (m), 712 (m).

7.8.16. *N*-[4-(*N*-(Cyclohexylcarboximidoyl)phenyl)-(phenyl)-methylen]-cyclohexanamin (8o)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 218 mg, 252 µl, 2.20 mmol) und 4-Brombenzaldehyd (**2q**, 185 mg, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[4-(*N*-(Cyclohexylcarboximidoyl)phenyl)-(phenyl)-methylen]cyclohexanamin (**8o**, 200 mg, 54 %) als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomere, ca. 1.3:1): δ = 8.29 und 8.38 (2 s, 1H), 7.63-7.69 und 7.75-7.86 (2 m, 2H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.24-7.37 und 7.38-7.54 (2 m, 3H), 7.10-7.16 und 7.16-7.23 (2 m, 2H), 3.12-3.29 (m, 2H), 1.50-1.89 (m, 14H), 1.05-1.45 ppm (m, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, mehrere Signalsätze für E/Z-Isomere): δ = 164.9 und 165.0, 157.9 und 158.1, 142.0, 139.9, 139.4, 137.4, 137.1, 136.3, 129.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 69.9 und 70.0, 61.4 und 61.5, 34.2 und 34.3, 33.8, 25.55 und 25.58, 24.67 und 24.71, 24.3 ppm.

HRMS: 372.2545, berechnet: 372.2565.

MS (70 eV): *m/z* (%): 374 (38), 372 (100) [M$^+$], 296 (90), 291 (29), 290 (97), 207 (29), 55 (60).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2925 (vs), 2851 (s), 1641 (m), 1485 (w), 1447 (m), 1381 (w), 1345 (w), 1294 (w), 1148 (w), 1068 (m), 1010 (w), 966 (w), 888 (w), 854 (w), 830 (w), 820 (w), 776 (w), 756 (w), 696 (w).

7.8.17. *N*-[(4-(Trifluormethyl)phenyl)-(phenyl)-methylen)-cyclohexanamin (8p)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Brombenzotrifluorid (**2r**, 227 mg, 142 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-(Trifluormethyl)phenyl)-(phenyl)-methylen)-cyclohexanamin (**8p**, 215 mg, 65 %) als hellrotes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 2.6:1): δ = 7.66-7.76 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.11-7.19 und 7.27-7.39 (2 m, 3H), 3.08-3.17 und 3.27 (m und qui, ^3J (H,H)=7.1 Hz, 1H), 1.55-1.81 (m, 7H), 1.10-1.33 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 163.9 und 164.3, 143.5, 139.5, 132.5 (q, ^1J (C,F) ca. 620 Hz), 131.2 (q, ^2J (C,F)=32.4 Hz), 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.6, 125.4 und 128.9 (2 q, ^3J (C,F)=3.7 Hz), 61.55 und 61.62, 33.83 und 33.87, 25.59 und 25.63, 24.24 und 24.27 ppm.

^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = -62.7 und -62.6 ppm (2 s, 3F).

CHN: C = 72.08 %, H = 5.95 %, N = 4.38 %; berechnet: C = 72.49 %, H = 6.08 %, N = 4.23 %.

HRMS: 331.1530, berechnet: 331.1548.

MS (70 eV): *m/z* (%): 332 (100), 331 (27) [M+], 330 (68), 288 (33), 276 (26), 254 (65), 165 (42).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3081 (s), 2923 (vs), 2855 (vs), 1667 (w), 1625 (s), 1615 (s), 1573 (m), 1447 (s), 1407 (s), 1326 (s), 1288 (s), 1170 (s), 1122 (s), 1066 (s), 1018 (s), 970 (m), 890 (w), 852 (m), 772 (m), 722 (m), 702 (m).

7.8.18. *N*-[(Phenyl)-(2-pyridyl)-methylen]cyclohexanamin (8q)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol)

und 2-Brompyridin (**2s**, 158 mg, 96 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(Phenyl)-(2-pyridyl)-methylen]cyclohexanamin (**8q**, 123 mg, 47 %) als hellgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.3:1): δ = 8.53-8.60 und 8.69-8.76 (2 m, 1H), 7.85-7.95 und 8.00-8.09 (2 m, 1H), 7.63-7.81 (m, 1H), 7.50-7.61 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.12-7.24 und 7.26-7.36 (2 m, 3H), 3.12 und 3.31 (2 m, 1H), 1.50-1.81 (m, 7H), 1.02-1.31 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 163.9 und 165.8, 156.3 und 157.8, 149.8, 149.0, 136.6, 136.1, 136.0, 130.9, 129.7, 128.2, 128.11, 128.06, 128.0, 127.7, 123.6, 123.0, 122.9, 122.7, 61.4 und 61.6, 33.7, 25.5, 24.29 und 24.33 ppm.

HRMS: 264.1622, berechnet: 264.1626.

MS (70 eV): *m/z* (%): 264 (35) [M^+], 222 (20), 221 (100), 208 (23), 207 (19), 168 (21), 167 (17).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2927 (vs), 2853 (s), 1665 (s), 1579 (m), 1445 (m), 1433 (m), 1304 (m), 1282 (m), 1246 (m), 1162 (m), 994 (m), 970 (w), 940 (m), 744 (w), 696 (m), 652 (w).

7.8.19. *N*-[(Phenyl)-(3-pyridyl)-methylen]cyclohexanamin (8r)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 3-Brompyridin (**2t**, 158 mg, 96 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(Phenyl)-(3-pyridyl)-methylen]cyclohexanamin (**8r**, 240 mg, 91 %) als hellgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.5:1): δ = 8.64-8.70 (m, 1H), 8.42-8.46 und 8.52-8.57 (2 m, 1H), 7.27-7.57 und 7.90-7.96 (2 m, 5H), 7.10-7.15 und 7.18-7.24 (2 m, 2H), 3.11-3.19 und 3.27 (m und qui, ^3J (H,H)=7.0 Hz, 1H), 1.50-1.80 (m, 7H), 1.06-1.31 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 162.1 und 163.3, 150.3, 149.9, 149.5, 148.3, 139.7, 136.1, 135.7, 135.4, 135.2, 132.9, 129.9, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.5, 122.8 und 123.3, 61.3 und 61.6, 33.79 und 33.85, 25.50 und 25.55, 24.2 ppm.

HRMS: 264.1626, berechnet: 264.1626.

MS (70 eV): *m/z* (%): 264 (35) [M^+], 263 (95), 221 (50), 187 (64), 186 (100), 167 (43), 104 (35), 51 (35).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2925 (vs), 2853 (vs), 1665 (w), 1621 (m), 1585 (m), 1447 (m), 1413 (m), 1290 (m), 1194 (w), 1066 (w), 970 (w), 890 (w), 774 (w), 756 (w), 706 (m).

7.8.20. *N*-[(Phenyl)-(3-thienyl)-methylen]cyclohexanamin (8s)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 3-Bromthiophen (**2u**, 163 mg, 94 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(Phenyl)-(3-thienyl)-methylen]cyclohexanamin (**8s**, 230 mg, 85 %) als hellgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 2:1): δ = 7.41-7.52 und 7.60-7.69 (2 m, 4H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.19-7.31 (m, 2H), 6.97-7.02 und 7.02-7.10 (2 m, 1H), 3.17-3.30 und 3.32-3.45 (2 m, 1H), 1.55-1.91 (m, 7H), 1.10-1.39 ppm (m, 3H).
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 161.0 und 161.1, 144.6, 140.5, 137.7 und 137.0, 130.2, 129.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.2, 126.9, 125.5, 125.2, 123.9, 60.8 und 61.7, 33.9 und 34.0, 25.60 und 25.63, 24.3 und 24.4 ppm.
HRMS: 269.1240, berechnet: 269.1238.
MS (70 eV): *m/z* (%): 270 (61), 269 (100) [M^{+}], 268 (89), 226 (28), 192 (41), 171 (61), 110 (26).
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3103 (w), 3079 (w), 3059 (m), 2923 (vs), 2853 (vs), 2791 (w), 2667 (w), 1613 (vs), 1597 (s), 1491 (m), 1445 (vs), 1347 (m), 1276 (vs), 1176 (m), 1070 (s), 1030 (m), 966 (m), 890 (m), 856 (s), 798 (s), 772 (s), 704 (vs).

7.8.21. *N*-[(Phenyl)-(2-phenylvinyl)-methylen]cyclohexanamin (8t)

Das Imin (**8t**) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und β-Bromstyrol (**2v**, 183 mg, 129 µl, 1.00 mmol) synthetisiert.

MS (70 eV): *m/z* (%): 290 (100), 289 (38) [M^{+}], 186 (67), 104 (66), 91 (57), 77 (46), 67 (62).

Die Reaktionsmischung wurde mit 10 ml Chloroform und 2.8 g Kieselgel für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 90:10) wurde das Hydrolyse-produkt Benzylidenacetophenon (**3r**, 88 mg, 45 %, CAS-Nr. 94-41-7) als blaßgelber Feststoff erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.98-8.10 (m, 2H), 7.76-7.88 (m, 1H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.46-7.61 (m, 4H), 7.35-7.46 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 190.4, 144.7, 138.1, 134.8, 132.7, 130.5, 128.9, 128.6, 128.4, 122.0 ppm.

CHN: C = 86.48, H = 6.06 %; berechnet: C = 86.51 %, H = 5.81 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 208 (52) [M^+], 207 (100), 131 (35), 103 (46), 77 (90), 51 (54), 50 (33).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 2925 (w), 1663 (s), 1605 (vs), 1573 (s), 1493 (m), 1447 (m), 1336 (s), 1308 (m), 1286 (m), 1216 (s), 1178 (w), 1016 (m), 988 (m), 928 (w), 748 (vs), 688 (s).

7.8.22. *N*-[Bis-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9b)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(4-methylphenyl)oxoacetat (**1b**, 243 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[Bis-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**9b**, 180 mg, 62 %) als rotes Öl erhalten, das nach einigen Tagen erstarrt (Schmelzpunkt 67.5 °C).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.51-7.57 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 3.30 (qui, ^3J (H,H)=7.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.57-1.84 (m, 7H), 1.14-1.39 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.4, 139.3, 137.9, 137.5, 134.5, 128.8, 128.5, 128.2, 127.5, 61.1, 33.9, 25.6, 24.3, 21.2, 21.1 ppm.

HRMS: 291.1977, berechnet: 291.1987.

MS (70 eV): *m/z* (%): 292 (32), 291 (39) [M^+], 290 (100), 200 (85), 179 (34), 118 (37), 91 (31).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2919 (vs), 2853 (vs), 1659 (m), 1621 (s), 1605 (s), 1505 (s), 1447 (s), 1405 (m), 1310 (s), 1292 (s), 1256 (m), 1180 (s), 1112 (m), 1068 (m), 1038 (w), 1020 (m), 968 (m), 932 (w), 890 (w), 822 (m), 778 (m), 756 (m), 732 (m).

7.8.23. *N*-[(2,5-Dimethylphenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9c)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(2,5-dimethylphenyl)oxoacetat (**1d**, 260 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(2,5-Dimethylphenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**9c**,

200 mg, 66 %) als farbloses Öl erhalten, das nach einigen Tagen erstarrt (Schmelzpunkt 87.1 °C).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.45-7.51 (m, 2H), 7.08-7.17 (m, 4H), 6.81-6.84 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.51-1.80 (m, 7H), 1.08-1.31 ppm (m, 3H).
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, Signale des Cyclohexanrings teilweise aufgespalten): δ = 165.4, 139.5, 137.4, 137.1, 135.0, 131.7, 129.8, 128.8, 128.7, 127.9, 127.8, 61.4, 33.7 und 33.8, 25.7, 24.37 und 24.43, 21.0 und 21.3, 19.1.
HRMS: 305.2131, berechnet: 305.2144.
MS (70 eV): *m/z* (%): 306 (52), 305 (13) [M^+], 304 (76), 292 (27), 291 (14), 290 (100), 55 (11).
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2919 (vs), 2855 (vs), 1667 (m), 1621 (s), 1605 (s), 1567 (m), 1503 (m), 1493 (m), 1447 (s), 1310 (m), 1296 (m), 1276 (m), 1258 (m), 1178 (m), 1150 (m), 1066 (m), 1020 (w), 968 (m), 890 (w), 858 (w), 828 (m), 812 (m), 786 (w), 760 (w).

7.8.24. *N*-[(Mesityl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9d)

Das Imin (**9d**) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(2-mesityl)oxoacetat (**1e**, 276 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. GC-Ausbeute: 4 %

MS (70 eV): *m/z* (%): 319 (55) [M^+], 305 (15), 304 (100), 221 (15), 207 (14), 91 (13), 55 (16).

7.8.25. *N*-[(4-Methoxyphenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9e)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(4-methoxyphenyl)oxoacetat (**1f**, 262 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-Methoxyphenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**9e**, 105 mg, 34 %) als gelbliches Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.4:1): δ = 7.49-7.54 und 7.54-7.60 (2 m, 2H), 7.04-7.17 und 7.24-7.30 (2 m, 4H), 6.82-6.88 und 6.96-7.03 (2 m, 2H), 3.82 und 3.89 (2 s, 3H), 3.21-3.35 (m, 1H), 2.37 und 2.46 (2 s, 3H), 1.55-1.85 (m, 7H), 1.13-1.36 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta = 165.0$ und 165.2, 160.7, 159.1, 139.4, 138.2, 137.5, 134.6, 133.5, 129.8, 129.7, 129.0, 128.9, 128.5, 128.3, 127.6, 113.1 und 113.6, 61.1 und 61.2, 55.1 und 55.2, 33.99 und 34.04, 25.7, 24.4, 21.2 und 21.3 ppm.

HRMS: 307.1931, berechnet: 307.1936.

MS (70 eV): *m/z* (%): 308 (41), 307 (40) [M^+], 306 (100), 264 (31), 252 (31), 250 (25), 91 (26).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2925 (vs), 2851 (vs), 2053 (w), 1911 (w), 1601 (vs), 1573 (s), 1505 (vs), 1447 (s), 1415 (m), 1310 (s), 1292 (s), 1248 (vs), 1176 (s), 1158 (s), 1110 (m), 1068 (m), 1034 (s), 968 (s), 888 (m), 836 (s), 742 (m), 730 (m), 686 (w), 630 (w).

7.8.26. *N*-[(4-Chlorphenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9f)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(4-chlorphenyl)oxoacetat (**1h**, 267 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-Chlorphenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**9f**, 276 mg, 89 %) als farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.6:1): δ = 7.44-7.48 und 7.50-7.56 (2 m, 2H), 7.25-7.28 und 7.40-7.44 (2 m, 2H), 7.00-7.05 und 7.07-7.15 und 7.22-7.25 (3 m, 4H), 3.13-3.30 (m, 1H), 2.35 und 2.43 (2 s, 3H), 1.54-1.79 (m, 7H), 1.10-1.33 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): $\delta = 164.1$ und 164.5, 139.1 und 139.8, 137.3 und 138.0, 135.5 und 135.9, 133.8 und 133.9, 129.6, 129.1, 128.7, 128.6, 128.2, 128.0, 127.5, 61.3 und 61.4, 33.9, 25.6, 24.3, 21.2 und 21.3 ppm.

HRMS: 311.1422, berechnet: 311.1441.

MS (70 eV): *m/z* (%): 312 (100), 311 (36), 310 (82) [M^+], 268 (33), 256 (43), 200 (56), 179 (31).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2927 (vs), 2853 (vs), 1659 (w), 1619 (s), 1589 (m), 1567 (m), 1509 (m), 1485 (s), 1447 (m), 1397 (m), 1288 (m), 1174 (w), 1090 (m), 1068 (w), 1014 (m), 968 (m), 888 (w), 824 (m), 792 (w), 756 (m), 732 (m).

7.8.27. *N*-[(4-Cyanophenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9g)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(4-cyanophenyl)oxoacetat (**1i**, 256 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl,

1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(4-Cyanophenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**9g**, 285 mg, 94 %) als farbloser Feststoff (Schmelzpunkt 112.2 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 3.4:1): δ = 7.65-7.71 und 7.71-7.78 (2 m, 2H), 7.36-7.42 und 7.54-7.59 (2 m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 6.97-7.03 und 7.09-7.15 (2 m, 2H), 2.98-3.08 und 3.27 (m und qui, ^{3}J (H,H)=7.0 Hz, 1H), 2.34 und 2.42 (2 s, 3H), 1.50-1.79 (m, 7H), 1.05-1.30 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 163.2 und 164.1, 144.5, 142.4, 140.3, 138.5, 136.4, 133.0, 132.2, 131.8, 129.3, 128.9, 128.5, 128.1, 127.5, 118.4 und 118.8, 112.1 und 112.7, 61.56 und 61.65, 33.80 und 33.84, 25.5 und 25.6, 24.19 und 24.23, 21.27 und 21.33 ppm.

HRMS: 302.1775, berechnet: 302.1783.

MS (70 eV): *m/z* (%): 305 (25), 303 (100), 302 (46) [M^+], 288 (16), 202 (12), 201 (51), 132 (11).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2927 (vs), 2853 (vs), 2227 (s), 1659 (w), 1621 (s), 1603 (m), 1507 (m), 1447 (m), 1403 (m), 1310 (m), 1290 (m), 1198 (w), 1184 (w), 1112 (w), 1066 (w), 1020 (w), 968 (m), 910 (m), 850 (m), 822 (m), 732 (s).

7.8.28. *N*-[(4-Nitrophenyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9h)

Das Imin (**9h**) wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(4-nitrophenyl)oxoacetat (**1j**, 261 mg, 1.10 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. GC-Ausbeute: 10 %

MS (70 eV): *m/z* (%): 322 (77) [M^+], 307 (40), 231 (57), 200 (100), 178 (43), 91 (45), 55 (52).

7.8.29. *N*-[(2-Furyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9i)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-(2-furyl)oxoacetat (**1k**, 214 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(2-Furyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**9i**, 190 mg, 71 %) als braunes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 2.7:1): δ = 7.47-7.50 (m, 1H), 7.16-7.23 und 7.40-7.45 (2 m, 2H), 7.05-7.11 und 7.11-7.14 (2 m, 2H), 6.05-6.11, 6.29-6.33 und 6.43-6.48 (3 m, 2H), 3.13-3.24 und 3.63-3.75 (2 m, 1H), 2.32 und 2.38 (2 s, 3H), 1.50-1.83 (m, 7H), 1.02-1.42 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 156.6, 155.0, 153.7, 146.2, 144.3, 142.8, 139.4, 138.2, 137.4, 132.5, 128.8, 128.5, 128.4, 127.5, 115.0, 113.4, 111.0, 110.4, 60.8 und 61.8, 33.8 und 34.1, 25.4 und 25.6, 24.47 und 24.51, 21.16 und 21.21 ppm.

HRMS: 267.1617, berechnet: 267.1623.

MS (70 eV): *m/z* (%): 267 (55) [M^+], 266 (89), 238 (51), 224 (47), 176 (100), 142 (51), 115 (67).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2925 (vs), 2851 (vs), 1649 (m), 1643 (m), 1605 (s), 1509 (m), 1481 (m), 1463 (m), 1447 (s), 1302 (m), 1224 (w), 1182 (m), 1152 (w), 1112 (w), 1066 (w), 1016 (m), 970 (m), 886 (m), 874 (w), 820 (m), 782 (m), 748 (s).

7.8.30. *N*-[(2-Thienyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9j)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(2-thienyl)acetat (**1l**, 233 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(2-Thienyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**9j**, 150 mg, 53 %) als brauner Feststoff (Schmelzpunkt 78.0 °C) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 9:1): δ = 7.33-7.39 und 7.52-7.59 (2 m, 1H), 7.24-7.32 und 7.45-7.52 (2 m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 6.91-6.97 und 7.02-7.04 (2 m, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 3.24 und 3.46-3.58 (qui und m, ^{3}J (H,H)=7.1 Hz, 1H), 2.39 und 2.46 (2 s, 3H), 1.55-1.85 (m, 7H), 1.11-1.35 ppm (m, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 160.5, 147.9, 138.1, 133.6, 129.7, 128.9, 128.7, 128.3, 127.5, 126.9, 60.7, 33.8 und 34.1, 25.6 und 25.7, 24.3 und 24.4, 21.3 ppm.

HRMS: 283.1391, berechnet: 283.1395.

MS (70 eV): *m/z* (%): 283 (74) [M^+], 282 (99), 250 (100), 240 (36), 192 (46), 186 (41), 171 (47).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2921 (s), 2849 (s), 1601 (vs), 1445 (vs), 1429 (vs), 1290 (s), 1260 (s), 1230 (s), 1108 (s), 1068 (vs), 1046 (s), 1018 (s), 842 (s), 818 (s), 804 (s), 780 (m), 700 (s).

7.8.31. *N*-[(*tert.*-Butyl)-(4-tolyl)-methylen]-*n*-pentanamin (9k)

Das Imin (**9k**) wurde innerhalb von 36 h entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-3,3-dimethyl-2-oxobutyrat (**1m**, 202 mg, 1.20 mmol), *n*-Pentanamin (**5d**, 106 mg, 140 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(*tert.*-Butyl)-(4-tolyl)-methylen]-*n*-pentanamin (**9k**, 63.0 mg, 26 %) als gelbliches Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.14-7.18 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 2.97 (t, ^3J (H,H)=7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.16-1.29 (m, 4H), 1.13 (s, 9H), 0.85 ppm (t, ^3J (H,H)=7.2 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.1, 136.6, 134.9, 128.5, 127.1, 55.2, 39.7, 30.7, 29.6, 28.5, 22.5, 21.2, 14.0 ppm.

HRMS: 245.2130, berechnet 245.2144.

MS (70 eV): *m/z* (%): 247 (30), 245 (8) [M^+], 188 (51), 119 (10), 118 (100), 91 (9), 41 (12).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2953 (vs), 2927 (vs), 2859 (s), 1637 (s), 1477 (m), 1461 (m), 1389 (w), 1359 (m), 1224 (w), 1196 (m), 1184 (w), 1110 (w), 1040 (w), 990 (w), 972 (w), 824 (m), 786 (w), 730 (w).

7.8.32. *N*-[(Isopropyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9l)

Das Imin (**9l**) wurde innerhalb von 36 h entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-3-methyl-2-oxobutyrat (**1n**, 185 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert.

MS (70 eV): *m/z* (%): 244 (15), 243 (7) [M^+] 242 (17), 200 (26), 119 (10), 118 (100), 91 (12), 55 (16).

Die Reaktionsmischung wurde mit 10 ml Chloroform und 2.8 g Kieselgel für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 90:10) wurde das Hydrolyseprodukt Isopropyl(4-tolyl)keton (**4j**, 70.0 mg, 43 %, CAS-Nr. 50390-51-7) als blaßgelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.85-7.92 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 3.56 (sep, ^3J (H,H)=6.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.23 ppm (d, ^3J (H,H)=6.7 Hz, 6H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 204.1, 143.4, 133.6, 129.2, 128.4, 35.1, 21.5, 19.2 ppm.

MS (70 eV): *m/z* (%): 162 (2) [M^+], 120 (9), 119 (100), 91 (32), 89 (6), 71 (5), 65 (19), 63 (6).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3077 (w), 2925 (w), 1663 (s), 1605 (vs), 1573 (s), 1493 (m), 1447 (m), 1336 (s), 1308 (m), 1286 (m), 1216 (s), 1178 (w), 1016 (m), 988 (m), 928 (w), 748 (vs), 688 (s).

7.8.33. *N*-[(Isobutyl)-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (9m)

Das Imin (**9m**) wurde innerhalb von 36 h entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kalium-4-methyl-2-oxovalerat (**1o**, 202 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. GC-Ausbeute: 31 %

MS (70 eV): *m/z* (%): 257 (18) [M^+], 242 (41), 215 (31), 214 (73), 200 (57), 134 (40), 118 (100), 55 (38).

7.8.34. *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-*n*-pentanamin (10b)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), *n*-Pentanamin (**5d**, 106 mg, 140 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-*n*-pentanamin (**10b**, 232 mg, 87 %) als orange-gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 7.48-7.53 und 7.59-7.64 (2 m, 2H), 7.24-7.48 (m, 4H), 7.04-7.16 (m, 3H), 3.36 und 3.40 (2 t, ^3J (H,H)=7.0 und 7.2 Hz, 2H), 2.35 und 2.42 (2 s, 3H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 4H), 0.85-0.94 ppm (m, 3H).
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 167.5 und 167.8, 139.8 und 140.3, 137.9, 137.4, 137.2, 134.0, 129.9, 129.5, 129.0, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.79, 127.75, 53.8 und 53.9, 31.0, 29.7, 22.5, 21.2 und 21.3, 14.0 und 14.1 ppm.
HRMS: 265.1811, berechnet: 265.1830.
MS (70 eV): *m/z* (%): 266 (32), 265 (100) [M^+], 223 (20), 209 (74), 105 (71), 91 (45), 77 (22).
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2953 (s), 2927 (vs), 2857 (s), 1659 (w), 1621 (m), 1607 (m), 1445 (m), 1312 (m), 1292 (m), 1182 (w), 1112 (w), 1072 (w), 1018 (w), 1002 (w), 938 (w), 924 (w), 824 (w), 776 (w), 728 (w), 698 (m).

7.8.35. (+)-*S*-1-Phenyl-*N*-[(phenyl)-(4-tolyl)-methylen]ethanamin (10c)

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), L(–)-α-Methylbenzylamin (**5e**, 147 mg, 94 µl,

1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde (+)-*S*-1-Phenyl-*N*-[(phenyl)-(4-tolyl)-methylen]ethanamin (**10c**, 191 mg, 64 %) als farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1:1): δ = 7.72-7.79 und 7.82-7.90 (2 m, 2H), 7.42-7.50 und 7.50-7.62 (2 m, 7H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 4.66-4.81 (2 q, ^{3}J°(H,H)=6.4°Hz, 1H), 2.49 und 2.57 (2 s, 2H), 1.70-1.61 ppm (q, ^{3}J°(H,H)=3.3°Hz, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 165.8 und 166.1, 146.2, 140.2, 139.9, 138.0, 137.3, 137.1, 133.9, 129.7, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.21, 128.19, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 126.6, 126.41, 126.39, 61.2 und 61.3, 25.0, 21.2 und 21.3 ppm.

CHN: C = 87.97 %, H = 6.94 %, N = 4.70 %; berechnet: C= 88.25 %, H = 7.07 %, N = 4.68 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 300 (46), 299 (100) [M^+], 285 (77), 181 (36), 165 (33), 105 (100), 77 (45)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3025 (s), 2969 (s), 2923 (m), 2889 (m), 2863 (m), 1737 (w), 1621 (vs), 1605 (s), 1491 (m), 1445 (s), 1312 (m), 1290 (s), 1182 (m), 1114 (w), 1074 (m), 1030 (m), 1010 (m), 910 (m), 824 (m), 760 (m), 730 (m), 698 (vs).

$[\alpha]_{589}^{24}$ = 18 ° (Ethylacetat)

7.8.36. *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-*p*-anisidin (7a)

Das Imin wurde bei 130 °C entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), *p*-Anisidin (**5a**, 148 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-*p*-anisidin (**7a**, 165 mg, 55 %) als orange-gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, 1.1:1): δ = 7.62-7.68 und 7.73-7.78 (2 m, 2H), 7.18-7.31 und 7.36-7.48 (2 m, 4H), 7.01-7.17 (m, 3H), 6.67-6.75 (m, 4H), 3.71 und 3.73 (2 s, 2H), 2.43 und 2.41 ppm (2 s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 167.6 und 167.8, 155.6 und 155.7, 144.4 und 144.5, 140.7, 140.2, 138.3, 137.2, 136.7, 133.5, 130.3, 129.5, 129.4, 129.14, 129.08, 128.8, 128.6, 128.3, 128.0, 127.9, 122.5, 122.4, 113.6 und 113.7, 55.2, 21.27 und 21.33 ppm.

HRMS: 301.1469, berechnet: 301.1467.

MS (70 eV): *m/z* (%): 302 (38), 301 (100) [M^+], 287 (16), 225 (8), 224 (17), 210 (11), 179 (8).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2929 (m), 2833 (m), 1605 (vs), 1567 (s), 1503 (vs), 1443 (s), 1290 (s), 1242 (vs), 1220 (s), 1180 (m), 1106 (m), 1036 (s), 960 (m), 832 (m), 778 (m), 700 (m).

7.8.37. *N,N*-Dimethyl-*N'*-[(phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (7b)

Das Imin wurde bei 130 °C entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), *N*,*N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin (**5b**, 163 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*,*N*-Dimethyl-*N'*-[(phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**7b**, 190 mg, 60 %) als orangefarbener Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit jenen in Kapitel 7.7.2, S. 194, überein.

7.8.38. *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-*o*-anisidin (10d)

Das Imin wurde bei 130 °C entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), *o*-Anisidin (**5f**, 148 mg, 135 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]-*o*-anisidin (**10d**, 220 mg, 73 %) als orange-gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.2:1): δ = 7.73-7.79 und 7.82-7.88 (2 m, 2H), 7.16-7.23, 7.23-7.32 und 7.40-7.54 (3 m, 5H), 7.06-7.14 (m, 2H), 6.91-7.01 (m, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 6.62-6.70 (m, 1H), 3.73 und 3.75 (2 s, 3H), 2.34 und 2.46 ppm (2 s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 169.6 und 169.3, 149.5, 149.4, 141.2, 141.1, 140.8, 139.6, 138.4, 136.9, 136.6, 133.8, 130.4, 129.3, 128.7, 128.5, 128.2, 127.4, 123.7, 121.0, 120.8, 120.4, 120.3, 110.9, 110.8, 55.2, 55.1, 21.3, 21.2 ppm.

HRMS: 301.1472, berechnet: 301.1457.

MS (70 eV): *m/z* (%): 303 (51), 302 (100), 301 (9) [M^+], 287 (17), 271 (14), 225 (17), 182 (40), 51 (15).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2983 (m), 1731 (vs), 1607 (m), 1489 (m), 1373 (m), 1246 (vs), 1112 (m), 1046 (s), 910 (m), 758 (s), 734 (s).

7.8.39. 2,4-Dimethoxy-*N*-[(phenyl)-(4-tolyl)-methylen]anilin (10e)

Das Imin wurde bei 130 °C entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), 2,4-Dimethoxyanilin (**5g**, 184 mg, 171 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde 2,4-Dimethoxy-*N*-[(phenyl)-(4-tolyl)-methylen]anilin (**10e**, 312 mg, 94 %) als braunes Öl erhalten, das langsam erstarrt (Schmelzpunkt 89.7 °C).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.2:1): δ = 7.64-7.71 und 7.74-7.81 (2 m, 2H), 7.00-7.07, 7.12-7.27 und 7.33-7.46 (3 m, 7H), 6.49 und 6.51 (2 s, 1H), 6.23-6.30 und 6.33-6.40 (2 m, 2H), 3.65, 3.67, 3.69, 3.71 (4 s, 6H), 2.30 und 2.39 ppm (2 s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 169.3 und 169.6, 156.57 und 156.60, 150.5 und 150.6, 140.6, 139.9, 138.1, 137.2, 136.9, 134.8, 134.6, 134.0, 130.2, 129.3, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 127.8, 127.4, 121.1 und 121.3, 103.6 und 103.7, 98.9 und 99.0, 55.13, 55.15, 55.16 und 55.24, 21.2 und 21.3 ppm.

HRMS: 331.1568, berechnet: 331.1572.

MS (70 eV): *m/z* (%): 333 (40), 332 (100), 331 (4) [M^+], 317 (20), 302 (12), 255 (22), 241 (11), 182 (17).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2870 (s), 2833 (vs), 1605 (vs), 1503 (vs), 1453 (vs), 1445 (s), 1306 (s), 1258 (s), 1208 (s), 1158 (s), 1122 (s), 1036 (s), 960 (m), 828 (m), 700 (m).

7.8.40. 4-Chlor-*N*-[(phenyl)-(4-tolyl)-methylen]anilin (10f)

Das Imin wurde bei 130 °C entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), 4-Chloranilin (**5h**, 156 mg, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde 4-Chlor-*N*-[(phenyl)-(4-tolyl)-methylen]anilin (**10f**, 170 mg, 56 %) als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.2:1): δ = 7.61-7.68 und 7.71-7.79 (2 m, 2H), 7.17-7.34 und 7.36-7.51 (2 m, 2H), 7.05-7.15 (m, 4H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.61-6.71 (m, 2H), 2.33 und 2.41 ppm (2 s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 168.8 und 169.0, 149.8 und 149.9, 141.3, 139.6, 138.8, 136.6, 136.0, 132.8, 130.8, 129.5, 129.32, 129.28, 128.9, 128.7, 128.6, 128.52, 128.46, 128.25, 128.21, 128.1, 128.0, 122.3 und 122.4, 21.3 und 21.4 ppm.

HRMS: 305.0951, berechnet: 305.0971.

MS (70 eV): *m/z* (%): 307 (36), 306 (33), 305 (100) [M^+], 290 (34), 228 (42), 179 (41), 75 (43).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3079 (m), 3055 (m), 3025 (m), 2919 (m), 1605 (vs), 1481 (vs), 1445 (m), 1314 (s), 1296 (s), 1222 (s), 1182 (m), 1142 (s), 1092 (s), 1010 (m), 960 (m), 834 (s), 774 (m), 722 (m), 702 (s), 670 (w).

7.8.41. *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]anilin (10g)

Das Imin wurde bei 130 °C entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Anilin (**5i**, 112 mg, 109 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. Nach Destillation wurde *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methylen]anilin (**10g**, 144 mg, 53 %) als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer, ca. 1.2:1): δ = 7.69-7.75 und 7.79-7.86 (2 m, 2H), 7.14-7.24, 7.24-7.35 und 7.41-7.55 (3 m, 7H), 6.92-7.01 und 7.04-7.13 (2 m, 3H), 6.75-6.83 (m, 2H), 2.35 und 2.45 ppm (2 s, 3H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 2 Signalsätze für E/Z-Isomer): δ = 168.0 und 168.2, 151.3 und 151.4, 140.9, 139.9, 138.4, 136.9, 136.3, 133.1, 130.5, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 122.89 und 122.91, 120.8 und 120.9, 21.3 und 21.4 ppm.

HRMS: 271.1350, berechnet: 271.1361.

MS (70 eV): *m/z* (%): 272 (100), 271 (30) [M^+], 257 (41), 195 (53), 181 (35), 180 (30), 77 (37).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3055 (s), 3025 (s), 2919 (m), 1617 (s), 1591 (vs), 1481 (m), 1445 (m), 1316 (m), 1292 (m), 1220 (m), 1180 (w), 1142 (m), 1072 (w), 1026 (w), 958 (w), 832 (w), 764 (w), 696 (m).

7.8.42. 4-Trifluormethyl-*N*-[(phenyl-(4-tolyl)-methylene]anilin (10h)

Das Imin (**10h**) wurde bei 130 °C entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), 4-Trifluoranilin (5f, 193 mg, 149 µl, 1.20 mmol) und 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg, 123 µl, 1.00 mmol) synthetisiert. GC-Ausbeute: 16 %

MS (70 eV): *m/z* (%): 341 (38), 340 (100), 339 (22) [M^+], 325 (33), 263 (57), 249 (22), 180 (45).

7.8.43. Darstellung von 8a ausgehend von 4-Chlortoluol (2a')

Das Imin wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus Kaliumoxo-(phenyl)acetat (**1a**, 226 mg, 1.20 mmol), Cyclohexanamin (**5c**, 119 mg, 137 µl, 1.20 mmol) und 4-Chlortoluol (**2a'**, 128 mg, 119 µl, 1.00 mmol) synthetisiert, wobei anstelle von 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen 2-(Dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-biphenyl (4.8 mg, 10 µmol) eingesetzt wurde. Nach Destillation wurde *N*-[(Phenyl-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**8a**, 210 mg, 76 %) als blaßgelbes Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit jenen in Kapitel 7.8.2, S. 203, überein.

7.9. Umsetzungen von *N*-[(Phenyl-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (8a)

7.9.1. Reduktion zum Amin, Darstellung von *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methyl]-cyclohexanamin (11a)

N-[(Phenyl-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**8a**, 277 mg, 1.00 mmol) wurden mit Lithiumalanat (120 mg, 3.00 mmol) und Aluminiumchlorid (133 mg, 1.00 mmol) in 2 ml THF für 16 Stunden bei 60 °C gerührt. Die Mischung wurde zweimal mit 20 ml Natriumhydrogencarbonatlösung, zweimal mit 20 ml Wasser und mit 10 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und die Phasen zweimal mit 20 ml Ethylacetat gegenextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, so daß *N*-[(Phenyl)-(4-tolyl)-methyl]cyclohexanamin (**11a**, 262 mg, 94 %) als gelbliches Öl erhalten wurde.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.23-7.30 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 4H), 7.03-7.09 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.37-1.65 (m, 3H), 1.20-1.36 (br, 1H), 0.91-1.13 ppm (m, 5H).

^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 144.9, 141.8, 136.2, 129.0, 128.3, 127.2, 126.6, 63.3, 53.9, 33.9, 26.6, 25.1, 21.0 ppm.

CHN: C = 85.05 %, H = 8.50 %, N = 4.32 %; berechnet: C = 85.97 %, H = 9.02 %, N = 5.01 %.

MS (70 eV): *m/z* (%): 279 (5) [M^+], 202 (29), 188 (14), 182 (23), 181 (100), 167 (17), 166 (26), 165 (28).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3021 (m), 2923 (vs), 2849 (vs), 1601 (w), 1509 (m), 1491 (m), 1449 (s), 1339 (w), 1176 (w), 1110 (m), 1028 (w), 890 (w), 846 (w), 806 (m), 698 (m).

7.9.2. Direktreduktion zum Alkan, Darstellung von 4-Benzyltoluol (12a)

N-[(Phenyl-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**8a**, 139 mg, 500 µmol) wurden mit Palladium auf Aktivkohle (5 %, 26.6 mg, 25.0 µmol Palladium) in 2 ml Ethanol im 10 ml Vial und Druckausgleichsspirale vorgelegt. Im Autoklaven wurde dreimal ein Wasserstoffdruck von 10 bar eingestellt und vorsichtig entspannt. Dann wurde bei einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 16 Stunden bei 80 °C gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Hexan) wurde 4-Benzyltoluol (**12a**, 72.0 mg, 79 %) als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36-7.43 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 2.44 ppm (s, 3H).
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 141.4, 138.0, 135.5, 129.1, 128.83, 128.77, 128.4, 125.9, 41.5, 21.0 ppm.
CHN: C = 90.94 %, H = 7.32 %; berechnet: C = 92.26 %, H = 7.74 %.
MS (70 eV): *m/z* (%): 182 (100) [M^+], 181 (19), 167 (97), 166 (25), 165 (42), 152 (15), 91 (15).
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3083 (m), 3025 (vs), 3003 (s), 2919 (s), 1603 (m), 1513 (vs), 1493 (vs), 1451 (s), 1437 (m), 1184 (w), 1118 (w), 1108 (w), 1074 (m), 1030 (m), 1022 (m), 832 (m), 790 (s), 768 (m), 722 (vs), 696 (vs).

7.9.3. Hydrolyse, Darstellung von 4-Methylbenzophenon (3a)

N-[(Phenyl-(4-tolyl)-methylen]cyclohexanamin (**8a**, 277 mg, 1.00 mmol) wurde mit Kieselgel (2.8 g) für eine Stunde bei 60 °C in Chloroform gerührt. Flüchtige Komponenten wurden im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 90:10) wurde 4-Methylbenzophenon (**3a**, 176 mg, 90 %) als gelbliche Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in Kapitel 7.5.2, S. 178 aufgeführten überein.

7.10. Versuche mit Hydrazonoacetaten

7.10.1. Kalium-phenyl-[*N*-(*N'*,*N'*-diphenyl)hydrazono]acetat (6g)

Kaliumoxo(phenyl)acetat (**2a**, 471 mg, 2.50 mmol) und 1,1-Diphenylhydrazinhydrochlorid (5l·HCl, 552 mg, 2.50 mmol) wurden für 16 h bei Raumtemperatur in 2 ml Diethylether gerührt und der graue Feststoff abfiltriert. Die braune Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingeengt, so daß Phenyl-[*N*-(*N'*,*N'*-diphenyl)hydrazono]essigsäure (**6g-H**, 353 mg, 45 %) als brauner Feststoff erhalten wurde.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.85-10.60 (br, 1H), 7.13-7.24 (m, 2H), 6.87-7.10 ppm (m, 11H), leichte Verunreinigungen im Aliphatenbereich.
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.7, 144.2, 136.3, 130.7, 129.1, 129.0, 128.4, 127.2, 125.8, 123.1 ppm.

Zu diesem Feststoff wurde Kalium-*tert.*-butoxid (125 mg, 1.11 mmol) und 2 ml Diethylether gegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, abfiltriert, mit wenig Diethylether nachgewaschen und der Rückstand im Vakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit, so daß Kalium-phenyl-[*N*-(*N'*,*N'*-diphenyl)hydrazono]acetat (**6g**, 141 mg, 16 %) als gelber Feststoff erhalten wurde.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^{6}): δ = 6.99-7.24 (m, 9H), 6.75-6.95 ppm (m, 6H), leichte Verunreinigungen.
^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d^{6}): δ = 169.8, 167.6, 147.7, 135.9, 128.6, 127.6, 127.1, 127.0, 122.0, 120.7 ppm.
CHN: C = 63.87 %, H = 5.10 %, N = 7.00 %; berechnet: C = 67.77 %, H = 4.27 %, N = 7.90 %.
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3300 (s, br), 1589 (vs), 1489 (vs), 1387 (m), 1363 (m), 1202 (m), 1044 (w), 1020 (w), 752 (m), 694 (m).

7.10.2. Versuch der Kreuzkupplung von 6g

In einem ausgeheizten 20 ml Reaktionsgefäß werden Kalium-phenyl-[*N*-(*N'*,*N'*-diphenyl)hydrazono]acetat (**6g**, 183 mg 1.20 mmol), Palladium(**II**)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-acetylacetonat (2.6 mg, 5.0 µmol) und wasserfreies Kupfer(**I**)bromid (21.5 mg, 150 µmol) unter Stickstoff vorgelegt und mit einer entgasten Lösung von 4-Bromtoluol (**2a**, 171 mg 123 µl, 1.00 mmol), Tri(*o*-tolyl)phosphin (3.1 mg, 10 µmol) und 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 150 µmol) in 1.5 ml NMP und 0.5 ml Chinolin versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei 130°C gerührt, mit 20 ml verdünnter Natriumhydrogen-carbonatlösung versetzt und dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat-Gradient) wird Diphenylamin (73.1 mg, 43 %) als farbloser Feststoff (Schmelzpunkt 45.0 °C) erhalten.

MS (70 eV): *m/z* (%): 170 (16), 169 (100) [M^+], 168 (72), 167 (37), 65 (9), 51 (19), 50 (13).

Als weiteres Zersetzungsprodukt wird Benzonitril mittels GC-MS detektiert:

MS (70 eV): *m/z* (%): 104 (9), 103 (100) [M^+], 77 (7), 76 (57), 75 (10), 51 (11), 50 (32).

Es kann keinerlei Kreuzkupplungsprodukt detektiert werden.

8. Literatur

1 H. Davy, *Phil. Trans.* **1817**, *107*, 77-83.

2 H. Hartley, *Studies in the History of Chemistry*, Clarendon, Oxford **1971**, S. 148.

3 W. Ostwald, *Der Werdegang einer Wissenschaft*, 2. Auflage, Akademische Verlagsgesellschaft **1908**, S. 274ff., Zitat von S. 293.

4 G. Rothenberg, *Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim **2008**, S. 44-47.

5 I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Wiley-VCH, Weinheim **2003**, S. 11-15.

6 J. Hartmann-Schreier in *Römpp Online* (Hrsg.: U. Bornscheuer, W. Streit, B. Dill, F. R. Heiker, A. Kirschning, G. Eisenbrand, P. Schreier, B. Fugmann, G. Pohnert, T. Gamse), Thieme, Stuttgart, **2006**, Stichwort Enzyme, RD-05-01304.

7 a) P. van Eikeren, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 1015-1023; b) Z. Achour, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 983-997.

8 a) http://www.cambridgesoft.com/software/details/?ds=9, abgerufen am 08.07.2010; b) http://www.symyx.com/products/software/lab-notebooks/symyx-notebook/index.jsp, abgerufen am 08.07.2010.

9 J. Gasteiger, T. Engel, *Cheminformatics*, Wiley-VCH, Weinheim **2003**, a) S. 31-34; b) S. 23-30.

10 CTfile Formats, Symyx Inc., **2010**, http://www.symyx.com/downloads/public/ctfile/ctfile.jsp, abgerufen am 14.08.2010.

11 zur Definition der Klasse NP-vollständiger Probleme siehe: S. A. Cook, *Annual ACM Symposium on Theory of Computing (STOC)*, **1971**, 151-158.

12 *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H*, Pergamon Press, Oxford **1979**; *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993)*, Blackwell **1993**.

13 z.B. ACD/Name, Version 12, Advanced Chemistry Development.

14 D. Weininger, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1988**, *28*, 31-36.

15 D. Weininger, A. Weininger, J. L. Weininger, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1989**, *29*, 97-101.

16 a) S. E. Stein, S. R. Heller, D. Tchekhovski, *An Open Standard for Chemical Structure Representation - The IUPAC Chemical Identifier*, Nimes International Chemical Information Conference Proceedings **2003**, S. 131-143; b) Benutzerhandbuch zur InChI-Software, Version 1.02, **2009**, S.19ff.

17 Gasteiger, Engel, a.a.O., S. 59-63.

18 a) R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413-447; b) V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614-631.

19 H. L. Morgan, *J. Chem. Doc.* **1965**, *5*, 107-113.

20 E. Negishi in *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1*, (Hrsg.: E. Negishi, A. de Meijere), Wiley, New York, **2002**, S. 3-9.

21 P. Sabatier, J. B. Senderens, *Ann. Chim. Phys.* **1905**, *8*, 319-488 (siehe S. 427).

22 J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176-182.

23 J. Tsuji, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3275-3276.

24 a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526.; b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5538-5542.

25 R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531-5534.

26 a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.

28 F. Diederich, P.J. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, 3. Nachdruck, Wiley-VCH, Weinheim **2001**.

29 K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.

30 a) L. Cassar, *Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257; b) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

31 R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.

32 M. Yamamura, I. Moritani, S. I. Murahashi, *Organomet. Chem.* **1975**, *91*, 39-42.

33 a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867; b) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.

34 a) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc, Chem. Comm.* **1977**, 683; b) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823; c) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.

35 V. Grignard, *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322-1324.

36 a) N. Yasuda, *Organomet. Chem.* **2002**, *253*, 279-282; b) J. P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710; c) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027-3043.

37 U. Beutler, M. Boehm, P. C. Fuenfschilling, T. Heinz, J. P. Mutz, U. Onken, M. Mueller, W. Zaugg, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 892-898.

38 a) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326; b) J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527-2572; c) R. H. Munday, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2754-2755.

39 a) M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2601-2602; b) . Y. Wakita, T. Yasunaga, M. Akita, M. Kojima, *Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C17-20.

40 a) M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109; b) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383; c) ; T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1820-1822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740-1742; d) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245.

41 Für einen Überblick über das Thema, siehe: J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852-860.

42 a) K. Takagi, T. Okamoto, Y. Sakakibara, S. Oka, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 471-474 ; b) M. Sundermeier, A. Zapf, M. Beller, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *2003*, 3513-3526.

43 Einen Einstieg in die umfassende Thematik, siehe: a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238; b) O. Daugulis, H. Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074-1086.

44 Eine palladiumkatalysierte oxidative C-H-Arylierung ist z.B. hier beschrieben: S. Kirchberg, T. Vogler, A. Studer, *Synlett* **2008**, *18*, 2841-2845.

45 G. B. Deacon, S. J. Faulks, G. N. Pain, *Adv. Organomet. Chem.* **1986**, *25*, 237-276.

46 Neben decarboxylierenden Reaktionen können Carbonsäuren eine Vielzahl weiterer Reaktionen eingehen, für eine Übersicht siehe: L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144-3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100-3120.

47 siehe z.B. a) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596-2619; b) J. R. Johnson, F. D. Hager, *Org. Syn.* **1927**, *7*, 60.

48 D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, (Hrsg.: A. G. Beck-Sickinger, U. Hahn), Wiley-VCH, Weinheim **2002**, a) S. 426-427, b) 502-504, c) 614-616.

49 a) H. Kolbe, *Ann.* **1848**, *64*, 339-341; b) H. Kolbe, *Ann.* **1849**, *69*, 257-294.

50 a) B. C. Brodie, *Ann.* **1858**, *108*, 79-83; b) W. Guth, W. Heitz, *Makromol. Chem.* **1976**, *177*, 3159-3175.

51 a) A. Borodine, *Ann.* **1861**, *119*, 121-123; b) H. Hunsdiecker, C. Hunsdiecker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, *75*, 291-297.

52 a) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939-941; b) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901-3924.

53 A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2083-2090.

54 P. H. Leake, *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 27-48.

55 T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189-3190.

56 T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837-848.

57 a) K. Chuchev, J. J. BelBruno, *THEOCHEM* **2006**, *807*, 1-9; b) L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241-2246.

58 J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441-2444.

59 a) H. Schenkel, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 436-439; b) H. Schenkel, M. Schenkel-Rudin, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 514-524; c) F. M. Beringer, S. Sands, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3319-3322.

60 a) L. F. Fieser, F. C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2043-2052; b) L. F. Fieser, R. C. Clapp, W. H. Daudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2052-2060.

61 Verwendung von Blei(IV)verbindungen: a) W. A. Mosher, C. L. Kehr, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3172-3176; b) E. J. Corey, J. Casanova, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 165-169; c) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1811-1812.

62 J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3265-3271.

63 Verwendung von Eisen(III)verbindungen: a) C. Cook, E. English, B. Wilson, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 755-756; b) L. F. Fieser, M. J. Haddadin, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2392-2395.

64 a) D. B. Sprinson, E. Chargaff, *J. Biol. Chem.* **1946**, *164*, 433-449; b) P. D. Bragg, L. Hough, *J. Chem. Soc.* **1958**, *814*, 4050-4053.

65 a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423-426; b) C. Björklund, M. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 675-678; c) M. Nilsson, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998-2002; d) C. Björklund, M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 2585-2588.

66 a) A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250-11251; b) D. Tanaka, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433-436.

67 a) L. J. Gooßen, G. Deng, L. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662-664; b) L. J. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824-4833.

68 P. Forgione, M. C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350-11351.

69 M. C. Myers, A. R. Bharadwaj, B. C. Milgram, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14675-14680.

70 a) H. Stetter, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 695-704; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 639-647; b) Y. T. Chen, F. Jordan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5029-5038.

71 M. Ueda, M. Sato, *Macromolecules* **1987**, *20*, 2675-2678.

72 J. W. Roberts, G. Cora-Locatelli, D. Braui, M. A. Amantea, M. M. Mouradian, T. N. Chase, *Neurology* **1993**, *43*, 2685−2688.

73 a) C. Harvengt, J. P. Desager, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1980**, *17*, 459-463; b) F. Heller, C. Harvengt, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1983**, *25*, 57-63; c) V. Tsimihodimos, G. Miltiadous, S. S. Daskalopoulou, D. P. Mikhailidis, M. S. Elisaf, *Curr. Vasc. Pharm.* **2005**, *3*, 87-98.

74 K. Singh, B. Marchand, K. A. Kirby, E. Michailidis, S. G. Sarafianos, *Viruses* **2010**, *2*, 606-638.

75 a) J. H. Chan, G. A. Freeman, J. H. Tidwell, K. R. Romines, L. T. Schaller, J. R. Cowan, S. S. Gonzales, G. S. Lowell, C. W. A. III, D. J. Reynolds, M. S. Clair, R. J. Hazen, R. G. Ferris, K. L. Creech, G. B. Roberts, S. A. Short, K. Weaver, G. W. Koszalka, L. R. Boone, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1175-1182; b) R. G. Ferris, R. J. Hazen, G. B. Roberts, M. H. S.. Clair, J. H. Chan, K. R. Romines, G. A. Freeman, J. H. Tidwell, L. T. Schaller, J. R. Cowan, S. A. Short, K. L. Weaver, D. W. Selleseth, K. R. Moniri, L. R. Boone, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4046-4051; c) K. R. Romines, G. A. Freeman, L. T. Schaller, J. R. Cowan, S. S. Gonzales, J. H. Tidwell, C. W. Andrews, II, D. K. Stammers, R. J. Hazen, R. G. Ferris, S. A. Short, J. H. Chan, L. R. Boone, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 727-739; d) J. Ren, P. P. Chamberlain, A. Stamp, S. A. Short, K. L. Weaver, K. R. Romines, R. Hazen, A. Freeman, R. G. Ferris, C. W. Andrews, L. Boone, J. H. Chan, D. K. Stammers, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5000-5008.

76 a) M. Pascal, P. Derrepas, *Int. J. Immunopharmc.* **1986**, *8*, 499-509; b) J. L. Touraine, *Medical Oncology* **1989**, *6*, 59-61.

77 siehe z.B. M. Ahuja, A. S. Dhake, S. K. Sharma, D. K. Majumdar, *The AAPS Journal* **2008**, *10*, 229-241.

78 a) T. A. Grese, S. Cho, D. R. Finley, A. G. Godfrey, C. D. Jones, C. W. Lugar III, M. J. Martin, K. Matsumoto, L. D. Pennington, M. A. Winter, M. D. Adrian, H. W. Cole, D. E. Magee, D. L. Phillips, E. R. Rowley, L. L. Short, A. L. Glasebrook, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 146-167; b) E. Seeman, *Journal of Bone and Mineral Metabolism* **2001**, *19*, 65-75.

79 B. Dubinsky, J. L. McGuire, C. J. E. Niemegeers, P. A. J. Janssen, H. S. Weintraub, B. E. McKenzie, *Psychopharmacology* **1982**, *78*, 1-7.

80 siehe z.B. a) G. C. Cook, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1986**, *80*, 675-685; b) E. Angeles, P. Martínez, J. Keller, R. Martínez, M. Rubio, G. Ramírez, R. Castillo, R. López-Castañares, E. Jiménez, *THEOCHEM* **2000**, *504*, 141-170.

81 a) Anlage 7 der Kosmetik-Verordnung vom 7. Oktober 1997 (BGBl. I S. 2410), zuletzt geändert am 6. Juli 2010 (BGBl. I S. 852); b) W. B. Hardy, W. S. Forster, R. A. Coleman (American Cyanamid Co.), *US 2853521*, **1958**; c) EU-Ratsbeschluß 76/768/EEC, **2006**; d) G. Vielhaber, S. Grether-Beck, O. Koch, W. Johncock, J. Krutmann, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *5*, 275-282.

82 a) C. Friedel, J. M. Crafts, *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1450-1454; b) C. W. Schellhammer in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band VII/2a* (Hrsg.: E. Müller), Thieme, Stuttgart, **1973**, S. 15-379.

83 a) G. H. Posner, C. E. Whitten, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4647-4650; b) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.

84 a) E.-I. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, A. T. Stoll, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181-5184; b) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392.

85 a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3566-3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458-3460; b) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3254-3267; c) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, *8*, 1237-1240.

86 L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084-2085.

87 a) C. Zhou, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2302-2303; b) C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3551-3558; c) Y. C. Wong, K. Parthasarathy, C. H. Cheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1736-1739.

88 D. Seebach, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 690-700; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 639-649.

89 E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1134-1135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1075-1077.

90 G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5286-5287.

91 a) N. Zinin, *Ann.* **1840**, *34*, 186-192; b) R. Adams, C. S. Marvel, *Org. Syn.* **1921**, *1*, 33.

92 a) A. Degl'Innocenti, S. Pike, D. R. M. Walton, G. Seconi, A. Ricci, M. Fiorenza, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1201-1202; b) D. Schinzer, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1881-1884; c) X. Linghu, J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2638-2640; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2534-2536.

93 a) A. G. Brook, J. M. Duff, P. F. Jones, N. R. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 431-434; b) N. Duffaut, J. Dunogues, C. Biran, R. Calas, J. Gerval, *Organomet. Chem.* **1978**, *161*, 23-24; c) J. P. Picard, R. Calas, J. Dunogues, N. Duffaut, J. Gerval, P. Lapouyade, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 420-424.

94 A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 14800-14801.

95 Ruthenium-/palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Aldehyden: S. Ko, B. Kang, S. Chang, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 459-461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 455-457.

96 Nickelkatalysierte Kreuzkupplung von Aldehyden: Y. C. Huang, K. K. Majumdar, C. H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1682-1684.

97 a) L. Adak, S. Bhadra, B. C.Ranu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3811-3814; b) P. Colbon, J. Ruan, M. Purdie, J. Xiao, *Org. Lett.* **2010**, DOI 10.1021/ol101466g.

98 H. Schiff, *Justus Liebigs Ann.* **1866**, *140*, 92-137.

99 a) L. Ghosez, J. P. Antoine, E. Deffense, M. Navarro, V. Libert, M. J. O'Donnell, W. A. Bruder, K. Willey, K. Wojciechowski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4255-4258; b) A. van der Werf, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3727-3730; c) E. J. Corey, M. C. Noe, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 38-45; d) M. M. B. Marques, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 356-360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348-352.

100 a) M. B. Smith, J. March, Advanced Organic Chemistry, 5th ed., Wiley, New York, **2001**, S. 1185-1187; b) B. E. Love, J. Ren, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5556-5557.

101 P. Fu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530-5541.

102 a) Chem Ind London 1958; b) A. G. Cook, E. K. Fields, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3686-3687; c) J. A. Deyrup, R. B. Greenwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4538-4545.

103 a) M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, A. Krebs, R. R. Kostikov, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 133-137; b) M. Periasamy, G. Srinivas, P. Bharathi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4204-4205; c) C. Yu, X. Dai, W. Su, *Synlett* **2007**, *4*, 646-648.

104 a) C. H. Jun, J. B. Hong, Y. H. Kim, K. Y. Chung, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3582-3584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3440-3442; b) R. K. Thalji, K. A. Ahrendt, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9692-9693; c) C. H. Jun, C. W. Moon, J. B. Hong, S. G. Lim, K. Y. Chung, Y. H. Kim, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 485-492; d) Y. G. Lim, J. S. Han, B. T. Koo, J. B. Kang, *J. Mol. Cat. A* **2004**, *209*, 41-49; e) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624-655.

105 a) B. L. Small, M. Brookhart, A. M. A. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4049-4050; b) F. A. R. Kaul, G. T. Puchta, G. D. Frey, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, *Organometallics* **2007**, *26*, 988-999.

106 a) M. Higuchi, K. Yamamoto, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1881-1883; b) A. Iwan, D. Sek, *High Performance Polymers* **2007**, *19*, 194-212.

107 K. G. Lloyd, P. L. Morselli, H. Depoortere, V. Fournier, B. Zivkovic, B. Scatton, C. Broekkamp, P. Worms, G. Bartholini, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **1983**, *18*, 957-966.

108 a) A. Belcheva, K. Marazova, V. Lozeva, W. Schunack, *Inflammation Research* **1997**, *46*, S113-S114; b) G. Coruzzi, E. Poli, C. Pozzoli, V. Nosalova, D. Grandi, M. Lazzaretti, W. Schunack, *Inflammation Research* **2002**, *51 (1)*, S31-S32.

109 siehe z. B. a) E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3584-3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389-3391; b) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448-3479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368-3398.

110 a) G. E. P. Smith Jr., F. W. Bergstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2095-2098; b) R. L. Garner, L. Hellerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 823-825; c) K. C. Gulati, S. R. Seth, K. Venkataraman, *Org. Synth.* **1935**, *15*, 70-71.

111 Y. J. Park, E. A. Jo, C. H. Jun, *Chem. Commun.* **2005**, , 1185-1187.

112 T. Ishiyama, T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4465-4468.

113 a) PHP und dessen Dokumentation: http://www.php.net ; b) http://www.mysql.com .

114 a) RFC 2616, http://tools.ietf.org/html/rfc2616 ; b) T. Schreiber, A. Hoffmann in *Sicherheit von Webanwendungen - Maßnahmenkatalog und Best Practice*s , Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik, Bonn, **2006**, S. 49-53, https://www.bsi.bund.de/cae/servlet/contentblob/476464 /publicationFile/30632/WebSec_pdf .

115 Für den Export nach Microsoft Excel wird das Modul Pear Spreadsheet Excel Writer verwendet, http://pear.php.net/package/Spreadsheet_Excel_Writer, lizenziert unter der Lesser GNU Public License.

116 http://www.wyzz.info, lizenziert unter der Lesser GNU Public License.

117 P. Ertl, Novartis Pharma AG, Basel, **2004**, http://www.molinspiration.com/jme/index.html .

118 ACD/Labs, Inc. Toronto, **2000**, http://www.acdlabs.com/download/ .

119 ChemAxon Kft., Budapest, **2010**, https://www.chemaxon.com/marvin/download-webdev.html .

120 Metamolecular LLC, La Jolla, CA, **2010**, http://chemwriter.com/ .

121 O. Ginkel, Projektarbeit, *Fachbereich Informatik, TU Kaiserslautern*, **2008**.

122 CambridgeSoft, Cambridge, MA, http://www.cambridgesoft.com/software/ChemDraw/ .

123 A. M. Clark, **2010**, http://sketchel.sourceforge.net/ .

124 a) http://sourceforge.net/apps/mediawiki/cdk/index.php?title=JChemPaint ; b) S. Krause, E. Willighagen, C. Steinbeck, *Molecules* **2000**, *5*, 93-98.

125 T. Boutell, **2007**, http://www.libgd.org .

126 § 7 Abs. 8 Gefahrstoffverordnung vom 23. Dezember 2004 (BGBl. I S. 3758, zuletzt geändert durch Artikel 4 der Verordnung vom 6. März 2007 (BGBl. I S. 261).

127 Für eine Einführung in die Thematik, siehe http://de.wikipedia.org/wiki/European_Article_Number .

128 Deutsches MySQL-Referenzhandbuch, Version 5.1, MySQL AB, **2006**, S. 475.

129 a) enthalten im Paket Xpdf, siehe http://www.foolabs.com/xpdf/, lizenziert unter der GNU Public License; b) siehe http://pages.cs.wisc.edu/~ghost/, lizenziert unter der GNU Public License.

130 E. A. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 478-494.

131 B. Zimmermann, *mündliche Mitteilung*.

132 W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C. P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989-1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-1848.

133 a) H. v. Euler, H. Hasselquist, E. Eriksson, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1952**, *578*, 188-194; b) M. F. Aly, R. Grigg, S. Thianpatanagul, V. Sridharan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, , 949-955; c) M. F. Aly, R. Grigg, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7271-7282, d) D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehrninger Biochemie*, Springer, Berlin, Heidelberg **2009**, S. 898.

134 P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2770.

135 F. H. Westheimer, K. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570-1572.

136 *Buchwald-Liganden* in Suzuki-Miyaura-Kupplungen: R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.

137 H. Dahn, P. Zoller, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1348-1358.

138 a) N. J. Kishner, *Russ. Phys. Chem. Soc.* **1911**, *43*, 582.; b) L. Wolff, *Ann.* **1912**, *394*, 86-108; c) für eine ähnliche Defunktionalisierung mit $NaBH_4$ siehe I. Sharma, S. Ray, *Indian J. Chem.* **1985**, *24*, 59-61.

139 A. Ahmed, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 1340-1359.

140 L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, DOI 10.3762/bjoc.6.43.

141 a) b) P. Hu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2341-2344; b) Z. Fu, S. Huang, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2010**, DOI 10.1021/ol102158n.

142 A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem.Comm.* **2008**, 6312-6314.

143 a) C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194-4195; b) J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506-5509.

144 N. Cohen, J. F. Blount, R. J. Lopresti, D. P. Trullinger, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4005-4007.

145 a) H.-P. Bi, W. W. Chen, Y. M. Liang, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3246-3249; b) H.-P. Bi, L. Zhao, Y. -M. Liang, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 806-809, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 792-795.

146 a) H.-P. Bi, Q. Teng, M. Guan, W. W. Chen, Y. M. Liang, X. Yao, C.-J. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 783-788; b) C. Zhang, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1798-1799.

147 a) J. M. Becht, C. Catala, C. Le Drian, A. Wagner, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1781-1783; b) J. M. Becht, C. Le Drian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3161-3164.

148 L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7211-7214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7103-7106.

149 a) L. J. Goossen, N. Rodríguez, C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248-15249; b) L. J. Goossen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9336-9349.

150 L. J. Gooßen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1129-1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111-1114.

151 L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2667-2674.

152 a) A. Fromm, *Diplomarbeit* **2008**, TU Kaiserslautern; b) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Commun.* **2009**, 7173-7175; c) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430-442.

153 L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906-3909.

154 Z. M. Sun, P. Zhao, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6854-6858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6726-6730.

155 J. Lindh, P. J. R. Sjöberg, M. Larhed, *Angew. Chem.* **2010**, DOI 10.1002/ange.201003009.

156 R. Shang, Y. Fu, J. B. Li, S. L. Zhang, Q. X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5738.

157 a) M. Li, H. Ge, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3464-3467; b) P. Fang, M. Li, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *131*, 11898-11899.

9. Anhang

9.1. Einrichtung von Analytikgeräten

Nach der Installation von open enventory ist es erforderlich, vorhandene Analytikgeräte und ggf. -arten einzutragen, denn nur dann können spektroskopische Daten direkt in das Elektronische Laborjournal übertragen werden (Kapitel 3.4.4, S. 92). Darüber hinaus entspricht es guter Laborpraxis, wenn die Herkunft von Meßwerten dokumentiert ist.

Fehlende Analytikarten können unter *Laborjournal > Einstellungen > Analytikarten > [+]* hinzugefügt werden.

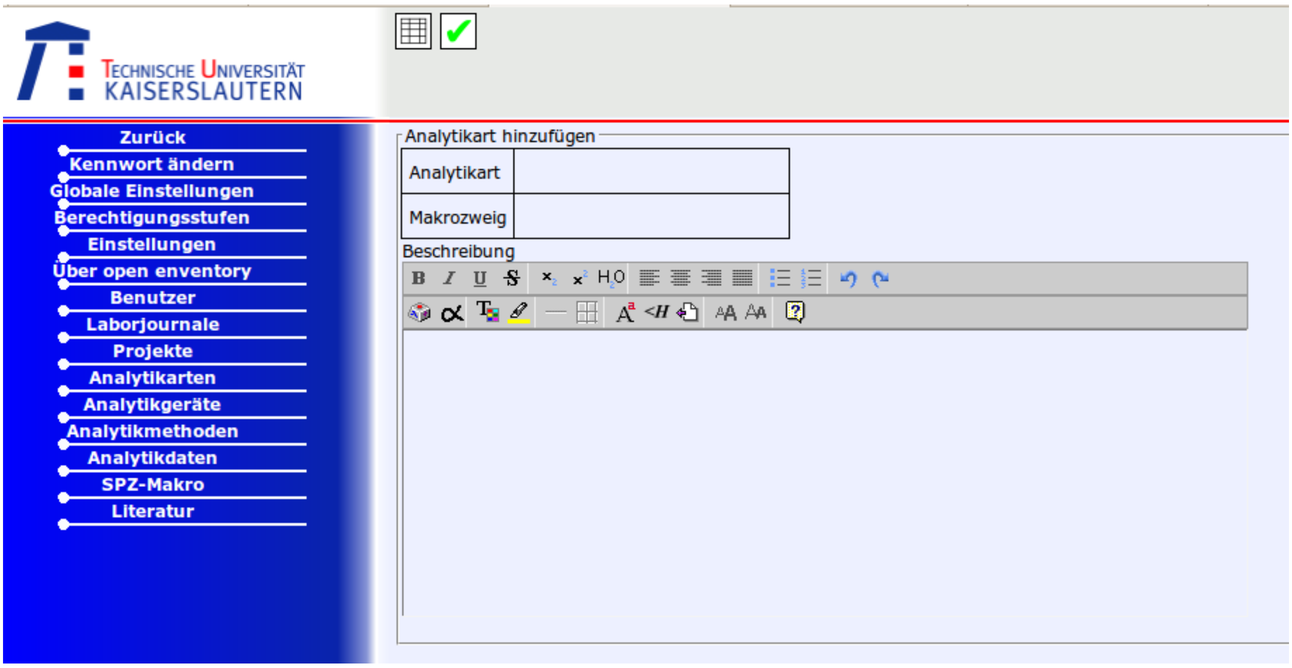


Abbildung 90: Eintragen einer neuen Analytikart

Als Makrozweig ist der Pfad einzutragen, in dem ggf. vorhandene spezifische Analytiktreiber auf dem Server abgelegt sind (siehe Kapitel 9.6.4, S. 263). Für generische Dateiformate wie PDF oder Grafikformate steht hier *generic*. Derzeit verfügbar Makros für die entsprechenden Zweige sind:

- gc
  - agilent
  - perkin_elmer
- gc-ms
  - varian
- generic
  - generic
- hplc
  - shimadzu
- ir
  - ascii
  - jcamp
  - sadtler
  - sp
- nmr
  - acd
  - bruker
  - bruker_xwin
  - bruker_2d
  - jcamp

Ein neues Gerät kann zu einer bestehenden Analytikart über *Laborjournal > Einstellungen > Analytikgeräte > [+]* hinzugefügt werden. Diese wird – wie in Abbildung 91 gezeigt – aus einer Liste ausgewählt. Bei Name des Geräts wird die Typenbezeichnung eingetragen. Makro verweist auf einen Analytiktreiber auf dem Server, der auf die Verarbeitung der Daten dieses Geräts spezialisiert ist. In vielen Fällen ist dies *generic*.

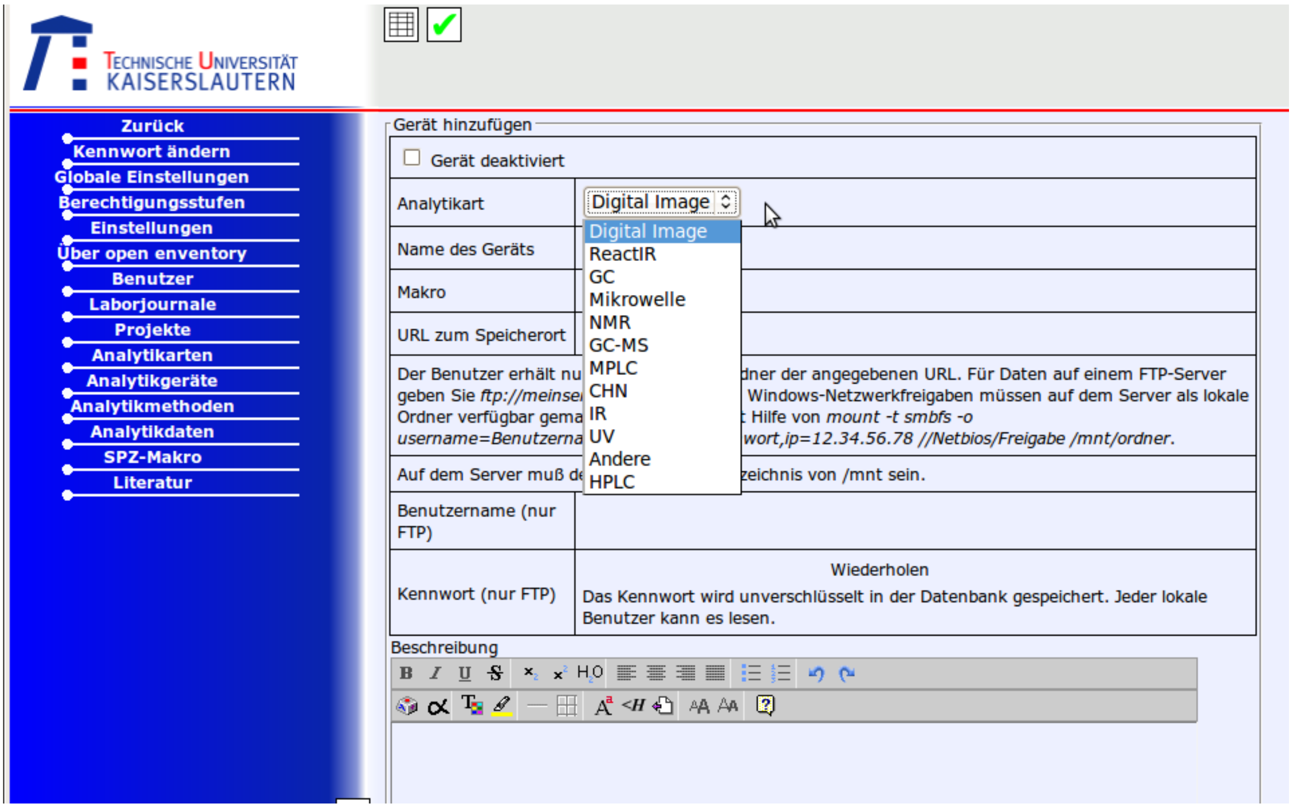


Abbildung 91: Einfügen eines neuen Analytikgeräts

Die URL zum Speicherort kann entweder

- ein Unterordner in einem Speicherbereich auf dem Server, der in der Konstanten *localAnalyticsPath* (*lib_global_settings.php*) definiert ist,
- ein FTP-Server in der Form ftp://server_oder_ip (nur in diesem Fall ist die Eingabe von Benutzername und Kennwort relevant) oder
- ein spezielles Protokoll zum Transfer der Analytikdaten sein, derzeit nur in der Form biotage://server_oder_ip. Dieses muß speziell in *lib_io.php* einprogrammiert sein.

Analytikgeräten können Meßmethoden zugewiesen werden, wobei möglichst auch eine kurze Beschreibung der Methode eingetragen werden sollte (Abbildung 92). Diese kann beispielsweise bei der allgemeinen Beschreibung verwendeter Arbeitsmethoden in Manuskripten verwendet werden (z.B. Kapitel 7.2, S. 172ff).

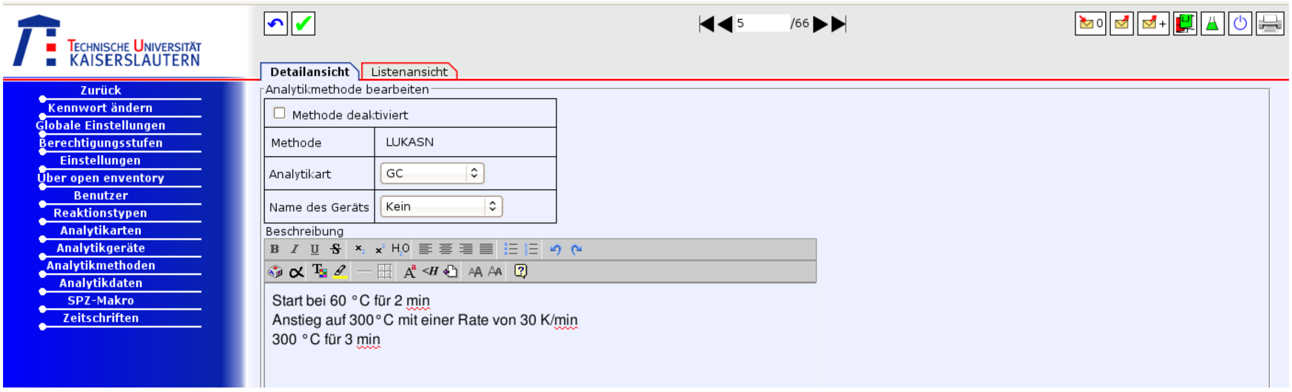


Abbildung 92: Meßmethode mit kurzer Beschreibung

Manche Module zur Verarbeitung von Analytikdaten (Kapitel 9.6.4, S. 263) können direkt aus dem Meßdatensatz erkennen, welche Methode zum Einsatz kam und lösen ggf. die automatische Erstellung eines entsprechenden Eintrags aus.

9.2. Physikalische Größen und Einheiten

Bestimmte Felder in der Datenbank erlauben die Eingabe physikalischer Größen, d.h. eines Zahlenwerts und einer Einheit. Die Einheit wird durch den Benutzer i.d.R. so gewählt, daß besonders große („1 000 000 µg") oder besonders kleine („0.000001 kg") Zahlenwerte vermieden werden. Für Vergleiche in der Datenbank ist jedoch die Speicherung in einer genormten Einheit (in Tabelle 25 fett dargestellt) sehr vorteilhaft, weil beim Suchen zeitaufwendige Umrechnungen entfallen. Deshalb erfolgt bereits beim Speichern im Hintergrund eine entsprechende Umrechnung. Für die Anzeige müssen die Werte dann wieder in die ursprünglich durch den Benutzer angegebenen Einheiten zurückgerechnet werden.

Tabelle 25: Verfügbare Größen und Einheiten (abhängig vom Kontext)

Größe	**Bezeichner**	**Einheiten**
Masse	m	t,kg,**g**,mg,µg
Volumen	v	m³,l,**ml**,µl
Stoffmenge	n	**mol**,mmol,µmol
Konzentration	c	**mol/l**,mmol/l,µmol/l
Molalität	molal	**mol/g**,mmol/g,mol/kg,µmol/g
Dichte (bzw. Masse pro Volumen)	density	**g/ml**,g/l,mg/m3
Molare Masse	mw	**g/mol**
Druck	p	**bar**, mbar, Pa, mmHg, torr
Temperatur	T	**°C**

Größe	Bezeichner	Einheiten
Kinematische Viskosität	kin_visc	**m2/s**
Massenanteil	m/m	**%**, mg/kg, ppm
Volumenanteil	v/v	**Vol.-%**, ml/m3
Winkel	ang	**°**

Die Wahl der Standardeinheit ist prinzipiell willkürlich, die Wahl fiel auf gebräuchliche Einheiten, ferner wurden die Faktoren verschiedener Größen zueinander passend gewählt, um Rechnungen zu erleichtern. Aus Gründen der Einheitlichkeit ist die Definition physikalischer Größen oder Einheiten durch den Benutzer nicht vorgesehen.

9.3. Datenstrukturen zur Beschreibung von Molekülen

Zur Darstellung, Bearbeitung und Suche müssen Repräsentationen von Molekülen gespeichert und verarbeitet werden. Dazu kann das MOLfile-Format verwendet werden[10], jedoch ist die Verarbeitung langsam und Eigenschaften wie die Aromatizität eines Rings können nicht gespeichert werden. Deshalb werden in der Datenbank neben MOLfiles auch serialisierte Datenstrukturen zu einem Molekül gespeichert, die zur Platzersparnis und Geschwindigkeitssteigerung (die benötigte CPU-Leistung fällt bei aktuellen Servern kaum ins Gewicht, dagegen sinkt die benötigte I/O-Leistung deutlich) mit dem Deflate-Algorithmus komprimiert werden[158]. Auf die einzelnen Eigenschaften wird über möglichst kurze Bezeichner bezuggenommen, um das Datenvolumen gering zu halten. Deshalb werden die Eigenschaften im Programmcode über Konstanten referenziert (Tabelle 26-30).

9.3.1. Molekülstruktur

Eine Molekülstruktur besteht aus mindestens einem Atom; normalerweise mehreren, die über Bindungen verknüpft sind. Daneben wird eine Liste der Molekülteile (z.B. bei Salzen oder Komplexverbindungen), aller Ringe und der Fingerprints gespeichert. Summenformel und molare Masse sind als Eigenschaften gespeichert. Zum Zweck der Geschwindigkeitsoptimierung der Substruktursuche wird auch die Masse ohne Wasserstoffatome gespeichert, so daß auf dieser Basis eine Vorfilterung möglich ist (bei der Suche nach Diethylether soll auch THF gefunden werden, obwohl die Masse aufgrund des Ringschlusses um 2 Einheiten geringer ist).

Im folgenden werden die in der Datenstruktur möglichen Eigenschaften aufgelistet und kurz erklärt:

Tabelle 26: Mögliche Unterelemente und Eigenschaften für eine Molekül-Datenstruktur

Bezeichner	**Konstante**	**Bedeutung**
atoms	-	Liste der Atome
b	BONDS	Liste der Bindungen
bondsFromNeighbours	-	Zugriff auf Bindungen über die Atomnummern der beiden Bindungspartner als Referenz
parts	-	Liste der Molekülteile
fingerprints	-	Liste der Fingerprints
ringtypes	-	Liste vorkommender Ringe (mit Anzahl, genutzt zur Generierung der Fingerprints)
emp_formula	-	Summenformel als Hashtable
emp_formula_string	-	Summenformel im Hill-Format
emp_formula_string_sort	-	Summenformel mit auf 3 Stellen aufgefüllte Zahlen zur Sortierung
mw	-	molare Masse
mw_noH	-	molare Masse ohne Wasserstoffatome
iProt	-	implizit gezeichnete acide Protonen
eProt	-	explizit gezeichnete acide Protonen
gr	GROUPS	Liste der Atomgruppen (funktionelle Gruppen oder Wiederholungseinheiten)
has_polymer	-	enthält polymere Teile, keine Summenformel oder Molmasse wird berechnet
maxRingSize	-	Anzahl der Atome im größten Ring
ringOverflow	-	Analyse der Ringsysteme wurde abgebrochen, z.B. bei Fullerenen

Tabelle 27: Mögliche Eigenschaften eines Atoms

Bezeichner	**Konstante**	**Bedeutung**
s	ATOMIC_SYMBOL	Elementsymbol
an	ATOMIC_NUMBER	Kernladungszahl
iso	IS_ISOTOPE	festgelegtes Isotop
m	MASS	Atommasse (mittlere oder festgelegte)
	HIDE	Atom nicht darstellen
cum	IS_CUMULENE	erzwingt grafische Darstellung von Kohlenstoffatomen, für Cumulene

Bezeichner	Konstante	Bedeutung
v	VALENCY	explizit angegebene Valenz oder Standardwert der Atomsorte
h	IMPLICIT_H	Anzahl der impliziten Wasserstoffatome
o_h	ORIG_IMPLICIT_H	ursprüngliche Anzahl der impliziten Wasserstoffatome
c	CHARGE	Ladung, Fließkommazahl
o_c	ORIG_CHARGE	ursprünglich durch den Benutzer eingegebene Ladung, Ganzzahl
sm_c	SMILES_CHARGE	für die Erzeugung der canonicalSMILES genutzte Ladung, Abweichungen von CHARGE entstehen durch die Kanonisierung von Allylsystemen
r	RADICAL	Spinmultiplizität[10]
o_r	ORIG_RADICAL	ursprüngliche Spinmultiplizität[10]
ar	AROMATIC	Teil eines aromatischen Ringsystems
	NEIGHBOURS	Liste der Nummern aller direkt verbundenen Atome
p	PART	Index des Molekülteils
o_p	ORIG_PART	Index des ursprünglichen Molekülteils (vor einer evtl. Zerlegung, vgl. Kapitel 3.4.1, S. 85)
x, y, z	-	Position in kartesischen Koordinaten
t_x, t_y	-	Translation von Atomkoordinaten durch funktionelle Gruppen oder Wiederholungseinheiten (Oligomere)
nnb	NON_H_NEIGHBOURS	Anzahl der verbundenen Atome, die nicht Wasserstoff sind
hb	H_NEIGHBOURS	Anzahl der verbundenen Wasserstoffatome
b	BONDS	Summe der Bindungsordnungen
nb	NON_H_BONDS	Summe der Bindungsordnungen zu Atomen, die nicht Wasserstoff sind
hy	HYBRIDISATION_STATE	Hybridisierung als sp^n, nur sinnvoll für die 2. Periode des Periodensystems
ox	OXIDATION_STATE	Oxidationsstufe

Bezeichner	Konstante	Bedeutung
iv	INVARIANT	aus den Atomeigenschaften aufgebaute Invariante (vgl. Kapitel 1.3.3, S. 19)
ra	RANKS	Iterationsfolge des Morgan-Algorithmus für das Atom[19]

Tabelle 28: Mögliche Eigenschaften einer Atomgruppe

Bezeichner	Konstante	Bedeutung
gt	GROUP_TYPE	SUP (funktionelle Gruppe), MUL (Wiederholungseinheit) oder SRU (Polymer)
te	GROUP_TEXT	Anzahl verknüpfter Einheiten (Ganzzahl, bei Polymeren n)
te2	GROUP_TEXT2	Verknüpfungsart (head-to-tail, etc.)
bra	BRACKETS	Koordinaten von Klammern um Wiederholungseinheiten

Tabelle 29: Mögliche Eigenschaften einer Bindung

Bezeichner	Konstante	Bedeutung
#	BOND_NO	Nummer der Bindung, beim Zugriff über referenzierte Variablen
a1	ATOM1	Nummern der Atome, die durch die Bindung verknüpft werden
a2	ATOM2	
o	BOND_ORDER	Bindungsordnung, Fließkommazahl
o_o	ORIG_BOND_ORDER	durch den Benutzer gezeichnete Bindungsordnung, Ganzzahl
sm_o	SMILES_BOND_ORDER	für die Erzeugung der canonicalSMILES genutzte Bindungsordnung, Abweichungen von BOND_ORDER entstehen durch die Kanonisierung von Allylsystemen
st	STEREO	pseudo-3D-Orientierung (Keilschreibweise)[10]
pol	BOND_POLARITY	Differenz der Elektronegativitäten (Allred-Rochow) der Bindungspartner

Tabelle 30: Mögliche Eigenschaften eines Rings

Bezeichner	Konstante	Bedeutung
atoms	-	Liste der Atome im Ring
size	-	Anzahl der Atome im Ring
type	-	Typ des Rings, entsprechend Tabelle 31
p	PART	Index des Molekülteils

Bezeichner	Konstante	Bedeutung
ar	AROMATIC	Ring ist aromatisch
nr_ar	NO_TRUE_AROMAT	Cyclopentadien, zur Kanonisierung möglicher Tautomere
x, y	-	Position des Ringmittelpunkts

Tabelle 31: Ringtypen

Bezeichner	Ring
Ph	Benzolring
Cy	Cyclohexanring
Cp-	Cyclopentadienyl
Cyclopentyl	Cyclopentanring
Cyclobutyl	Cyclobutanring
Cyclopropyl	Cyclopropanring
3-11	Ring entsprechender Größe
12	Ring mit 12 oder mehr Atomen
Py	Pyridinring
Oxiran	Oxiran
Thiophen	Thiophenring
Pyrrol	Pyrrolring
Imidazol	Imidazolring
Pyrazol	Pyrazolring
Furan	Furanring
Pyrylium	Pyryliumsystem
Pyridazin	Pyridazinring
Pyrimidin	Pyrimidinring
Pyrazin	Pyrazinring
123Triazin	1,2,3-Triazinring
124Triazin	1,2,4-Triazinring
135Triazin	1,3,5-Triazinring
Oxazol	Oxazolring
Thiazol	Thiazolring
Isoxazol	Isoxazolring
123Triazol	1,2,3-Triazol
124Triazol	1,2,4-Triazol
Morpholin	Morpholinring

9.3.2. Aufbau Fingerprints

Die Fingerprints sind aus technischer Sicht 13 Bitmasken mit je 31 Bit (um Probleme mit vorzeichenlosen Ganzzahlen in PHP zu vermeiden), wobei diese wie folgt definiert sind:

Block	Bit (niederwertige zuerst)	Kriterium	Anzahl (≥)
0	1	H	1
	2		7
	3		15
	4		127
	5	C	1
	6		7
	7		15
	8		63
	9	O	1
	10		3
	11		7
	12	N	1
	13		3
	14	F	1
	15		3
	16	Cl	1
	17		3
	18	Br	1
	19	I	1
	20	B	1
	21	Si	1
	22	S	1
	23	P	1
	24	Li,Na,K,Rb,Cs	1
	25	Be,Mg,Ca,Sr,Ba	1
	26	Al,Ga,In,Tl,Sn,Pb,Bi	1
	27	Sc,Ti,V,Cr,Mn,Fe,Co,Ni,Cu,Zn	1
	28	Y,Zr,Nb,Mo,Tc,Ag,Cd,Hf,Ta,W,Re,Au,Hg	1
	29	Ru,Rh,Pd,Os,Ir,Pt	1
	30	La,Ce,Pr,Nd,Pm,Sm,Eu,Gd,Tb,Dy,Ho,Er,Tm,Yb,Lu	1
	31	Ge,As,Sb,Se,Te,He,Ne,Ar,Kr,Xe,Rn,Po,At,Fr,Ra,Ac, Th,Pa,U,Np,Pu,Am,Cm,Bk,Cf,Es,Fm,Md,No,Lr,Unq, Unp,Unh,Uns	1

Tabelle 32: Fingerprinting für die elementare Zusammensetzung

Block	**Bit (niederwertige zuerst)**	**Kriterium**	**Anzahl (≥)**
1	1	3-gliedriger Ring	1
	2		3
	3	4-gliedriger Ring	1
	4		3
	5	5-gliedriger Ring	1
	6		3
	7		7
	8	6-gliedriger Ring	1
	9		3
	10		7
	11	7-gliedriger Ring	1
	12	8-gliedriger Ring	1
	13	9-gliedriger Ring	1
	14	10-gliedriger Ring	1
	15	11-gliedriger Ring	1
	16	12- und mehrgliedriger Ring	1
	17		3
	18		7
	19	Phenylring	1
	20		2
	21		3
	22		6
	23		9
	24	Cyclohexanring	1
	25		3
	26		7
	27	Cyclopentadienylring (sowohl protoniert als auch deprotoniert)	1
	28		3
	29		7
	30	Cyclopropanring	1
	31		3

Tabelle 33: Fingerprinting für Ringgrößen und carbocyclische Ringe

Block	Bit (niederwertige zuerst)	Kriterium	Anzahl (≥)
2	1	Cyclobutanring	1
	2		3
	3	Cyclopentanring	1
	4		3
	5		7
	6	Pyridinring	1
	7		3
	8	Oxiranring	1
	9		3
	10	Thienylring	1
	11		3
	12	Pyrrolring	1
	13		3
	14	Furanring	1
	15	Pyryliumsystem	1
	16	Pyridazinring	1
	17	Pyrimidinring	1
	18	Pyrazinring	1
	19	1,2,3-Triazinring	1
	20	1,2,4-Triazinring	1
	21	1,3,5-Triazinring	1
	22	Imidazolring	1
	23		3
	24	Oxazolring	1
	25	Thiazolring	1
	26	Pyrazolring	1
	27		3
	28	Isoxazolring	1
	29	1,2,3-Triazolring	1
	30	1,2,4-Triazolring	1
	31	Morpholinring	1

Tabelle 34: Fingerprinting für carbo- und heterocyclische Ringe

Block	Bit (niederwertige zuerst)	Substanzklasse
3	1	Nitroverbindung
	2	Nitrosoverbindung
	3	Carbonsäureamid
	4	Carbonsäureimid
	5	tertiäres Amin
	6	Nitril
	7	Isonitril
	8	Nitriloxid
	9	Isocyanat
	10	Harnstoff
	11	Carbamat
	12	Hydroxamsäure (beide tautomeren Formen)
	13	Guanidin
	14	Imin
	15	Oxim
	16	(entfernt)
	17	N-Oxid (sowohl tertiär als auch Pyridin-oxid-artig)
	18	Aminal (auch Halbaminal)
	19	Azoverbindung
	20	Azid
	21	Carbonsäureester
	22	Säurehalogenid
	23	Säureanhydrid
	24	Malonsäure, -ester
	25	Carbonat
	26	Carbonsäureorthoester
	27	organisches Peroxid
	28	Ether (auch Ester, etc.)
	29	Alkyl-,Arylcarbonylverbindung
	30	Keton, Enol
	31	konjugiertes Enon

Tabelle 35: Fingerprinting für funktionelle Gruppen mit Stickstoff und Sauerstoff

Block	Bit (niederwertige zuerst)	Substanzklasse
	1	Acetal
	2	Thioether
	3	organisches Disulfid
	4	Thioketon, Thioenol
	5	Sulfoxid
	6	Sulfon
	7	Sulfonsäure, -ester
	8	Sulfonamid
	9	Sulfonylhalogenid
	10	Sulfat
	11	Phosphan, -oxid
	12	Phosphon
	13	organisches Phosphonat
	14	Phosphat
	15	Phosporhalogenverbindung
4	16	Trialkyl-, Triarylboran
	17	Boronsäure
	18	Borhalogenverbindung
	19	Zinnorganohalogenid
	20	Trialkyl-, Triarylsilylverbindung
	21	Trifluoromethylverbindung
	22	Alken (auch Aromat)
	23	Alkin
	24	tert.-Butylverbindung
	25	Carbonsäure (auch Ester)
	26	Arylhalogenid
	27	mindestens 1 Proton
	28	mindestens 2 Protonen
	29	C5-Alkylkette
	30	C10-Alkylkette
	31	C15-Alkylkette

Tabelle 36: Fingerprinting für funktionelle Gruppen mit Sauerstoff (fortgesetzt), Schwefel, Phosphor, Kohlenstoff und weiteren Elementen

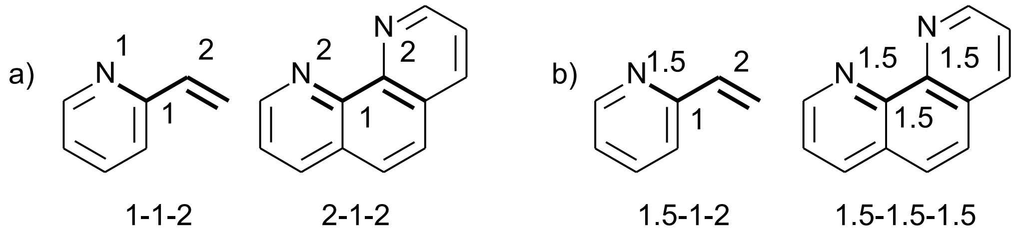
Die Fingerprints 5-13 (8x31 Bit plus 8 Bit) werden durch alle Ketten von 4 Atomen und den 3 dazwischenliegenden Bindungen in einem Molekül berechnet. Aus diesen Informationen werden Zahlen von 0 bis 255 (8 Bit) berechnet, die die Position eines zu setzenden Bits angeben. Die ersten 4 Bit stammen aus der Kombination der Bindungsordnungen:

1. Bindung	2. Bindung	3. Bindung	Wert
1	1	1	0
1	1	1.5	1
1	1	2	2
1	1	3	3
1	1.5	1	4
1	1.5	1.5	5
1	2	1	6
1	2	2	7
1	3	1	8
1.5	1	1.5	9
1.5	1	2	10
1.5	1	3	11
2	1	2	12
2	1	3	13
2	2	2	14
3	1	3	15

Tabelle 37: Beim Fingerprinting berücksichtigte Bindungsfolgen

Nicht aufgeführte Kombinationen werden nicht berücksichtigt. Die Bindungsordnung der dritten Bindung muß größer oder gleich jener der ersten Bindung sein, andernfalls wird die Kombination in der umgekehrten Richtung berücksichtigt.

Aromatische Bindungen werden sowohl als alternierende (Bindungsordnung 1 oder 2) wie auch als ausgeglichene (Bindungsordnung 1.5) berücksichtigt, bei mehreren aromatischen Bindungen in einer Dreierfolge werden alle Permutationen aus alternierender und ausgeglicher Bindungsordnung berücksichtigt. Andernfalls wäre es z.B. nicht möglich, 2-Vinylpyridin als Substruktur von 1,10-Phenanthrolin zu finden (vgl. Schema 76).



Schema 76: Alternierende und ausgeglichene Bindungsordnungen

Die verbleibenden 4 Bit werden 1 gesetzt, wenn das 1.,2.,3. bzw. 4. Atom Kohlenstoff ist, ansonsten 0.

9.4. Definition von Tabellen

Tabellen werden in der Datenstruktur *$tables* in der Datei *lib_constants_tables.php* mit dem Namen der Tabelle als Schlüssel definiert. Die Tabelle *storage*, die eine Liste aller Lagerplätze für Chemikalien enthält, kann als Beispiel für eine einfache Tabelle dienen:

```
$tables["storage"]=array(
        "readPerm" => _lj_read+_lj_read_all+_chemical_read,
        "writePerm" => _admin+_storage_modify,

        "joins" => array(
                "institution" => array("condition" =>
"storage.institution_id=institution.institution_id", ),
        ),

        "merge" => array("nameField" => "storage_name"), "createDummy" => true,
"recordCreationChange" => true,
        "fields" => array(
                "storage_name" => array("type" => "TINYTEXT", "search" => "auto",
"index" => " (10)", "searchPriority" => 70, ),
                "institution_id" => array("type" => "INT UNSIGNED", "fk" => "institution",
),
                "poison_cabinet" => array("type" => "INT", ),
        ),
);
```

Codeausschnitt 1: einfache Tabellendefinition

Zunächst werden über *readPerm* und *writePerm* Berechtigungen gesetzt. Dabei kommen Bitmasken zum Einsatz, die durch Summation von Konstanten (Zweierpotenzen) aufgebaut werden. Das entsprechende Zugriffsrecht erhält, wer mindestens eine dieser Einzelberechtigungen besitzt, d.h. in diesem Fall verfügen Nutzer über Schreibrechte für

diese Tabelle, die entweder über administrative Rechte oder das Recht zur Verwaltung der Lagerplätze verfügen.

joins enthält eine Liste von Daten zu **möglichen** Verknüpfungen mit anderen Tabellen über Fremdschlüsselbeziehungen, die normalerweise den Namen der anderen Tabelle als Schlüssel haben. Das Datenarray muß einen Wert für *condition* aufweisen, über den die Verknüpfungsbedingung zugewiesen wird. Sollen auf eine Tabelle mehrere Verknüpfungen erfolgen, so kann der Wert für *base_table* auf den Namen der Tabelle gesetzt werden, so daß ein anderer Schlüsselname verwendet werden kann. Mehrere gleiche Schlüssel in einem Array sind nicht möglich. In solchen Fällen kann es auch nötig sein, die SQL-Abfrage von Feldern der verknüpften Tabelle unter Verwendung eines Alias durchzuführen, der über den Wert für *alias* gesetzt wird.

merge gibt dem System Informationen über die Art, wie zwei Datensätze (z.B. Dubletten) auf Anforderung des Benutzers zusammengeführt werden sollen. *nameField* gibt in diesem Fall an, in welchem Feld ein Text zu finden ist, der den Datensatz möglichst gut bezeichnet.

fields enthält eine Liste mit Daten zur Felddefinition, der Schlüssel stellt den (eindeutigen) Feldnamen dar.

Der erforderliche Wert für *type* gibt den SQL-Datentyp für das Feld an. Soll ein Datenbankindex für das Feld erstellt werden, so wird bei numerischen Feldern *index* auf *true* gesetzt, bei Textfeldern wird die Indexdefinition als „(xx)“ angegeben, wobei xx die Länge des indexierten Textteils kontrolliert. Bei Fremdschlüsselbeziehungen wird mit *fk* der Name der Tabelle angegeben, auf die die Spalte verweist. In diesem Fall wird automatisch ein Datenbankindex erzeugt.

Ist ein Feld vom Typ *SET* oder *ENUM*, so ist die Liste möglicher Werte in *values* angegeben.

Über *flags* läßt sich die automatische Generierung von Feldlisten für Abfragen steuern, um z.B. die unnötige Abfrage von BLOB-Feldern zu vermeiden, die ohnehin Binärdaten enthalten, die für andere Zwecke gebraucht werden.

search gibt an, wie in dem Feld gespeicherte Daten gesucht werden sollen:

- ist der Wert nicht gesetzt, so wird das Feld nicht in der Liste der Suchkriterien aufgeführt,

- bei *text* wird das Feld als Textfeld betrachtet, d.h. es kann nach Textteilen gesucht werden,
- bei *bool* können Datensätze gesucht werden, die in der betreffenden Spalte 0 bzw. NULL (deaktiviert) bzw. von 0 bzw. NULL verschiedene (aktiviert) Werte aufweisen.
- Bei *num* werden Suchmöglichkeiten für Zahlenwerte angeboten, so daß der Nutzer z.B. Werte einen gewissen Korridor suchen kann,
- bei *range* wird im Datensatz durch zwei Spalten ein Bereich für einen Wert gespeichert z.B. für Schmelzpunkte. Die Suchmöglichkeiten entsprechen jenen für *num*, überlappen die Bereiche der Suchanfrage und des Datensatzes, so gilt die Bedingung als erfüllt. *low_name* gibt das Feld an, in dem die Werte der unteren Grenze gespeichert werden.
- Bei *num_unit* kann nach physikalischen Größen, d.h. Zahlen verknüpft mit einer Einheit, gesucht werden. Intern sind die Werte alle auf die jeweilige Standardeinheit normiert, *allowedClasses* enthält eine Liste zulässiger physikalischer Größen (Kapitel 9.2, S. 237) von Einheiten. *unitCol* gibt die Spalte mit der Einheit an, die der Nutzer gesetzt hat und in die zur Ausgabe umgerechnet wird. Um mit Massen und Volumina in einem Feld arbeiten zu können, können diese mit der Dichte ineinander umgerechnet werden, die in der in *densityCol* angegebenen Spalte gespeichert ist. Die für *isVolumeCol* angegebene Spalte erlaubt die schnelle Unterscheidung von Massen und Volumina.
- Ähnlich verhält sich der Typ *money*, hier können Zahlenwerte gemeinsam mit einer Währungseinheit gesucht werden. Ein Umrechnung findet jedoch an keiner Stelle statt.
- Bei *structure* enthält das Feld MOLfiles, die als chemische Strukturen durchsucht werden können (Kapitel 3.5.2, S. 120) und
- bei *emp_formula* enthält das Feld Summenformeln entsprechend der Hill-Notation als Text.
- *Bei auto* ergibt sich die Art der Suche aus der Felddefinition, d.h. Textfelder werden als text behandelt, Felder mit numerischen Daten als *num*.

Über die Zuweisung eines Zahlenwerts für *searchPriority* ist es möglich, die Reihenfolge der Suchkriterien zu beeinflussen, die sich ansonsten aus der Reihenfolge der Listeneinträge ergibt.

9.5. Definition von Abfragen

Die Definition von Abfragen bedeutet in diesem Kontext, daß für einen Bezeichner festgelegt wird,

- welche Tabelle abgefragt wird (*base_table*) und
- welche weiteren Tabellen mit der Haupttabelle verknüpft werden sollen (*joins*, die für die Tabellen vorbereitet sind, siehe Kapitel 9.4, S. 250). Felder der verknüpften Tabellen können dann ebenfalls abgefragt werden oder dienen als Filterkriterien.
- In der Abfrage wird demnach auch festgelegt, welche Felder abgerufen werden sollen (*fields* und *local_fields* enthalten kommagetrennte Listen einzelner Felder, *field_data* wählt alle Felder einer Tabelle aus, die nicht mit speziellen Flags markiert sind) und
- welche Listen für einen einzelnen Datensatz durch weitere Abfragen (*subqueries*) automatisch erstellt werden sollen (z.B. die Liste der Reaktionskomponenten für eine Reaktion).
- Ferner kann ein Standardwert für die Sortierung (*order_obj*) oder
- die Filterung (*filter*) vorgegeben werden.
- In komplizierten Fällen können für *procFunction* Funktionen angegeben werden, die jeden Datensatz direkt bearbeiten, z.B. zur Berechnung nicht explizit gesetzter Barcodes.

Die folgenden Beispiele (Codeausschnitt 2-5) sollen dies demonstrieren.

```
$query["chemical_storage_for_reaction"]=array(
        "base_table" => "chemical_storage",

        "joins" => array(
                "molecule",
                "storage",
                "person",
                "units_amount",
                "units_conc",
        ),

        "filter" => $query["chemical_storage"]["filter"],
        "fields" => $fields["chemical_storage_for_reaction"],
        "field_data" => array(
                array("table" => "chemical_storage", ),
                array("table" => "molecule", ),
                array("table" => "storage", ),
        ),
        "local_fields" =>
"compartment,person.last_name,person.first_name,person.title,person.username",
        "procFunction" => "procBarcode",
        "distinct" => GROUP_BY,
);
```

Codeausschnitt 2: Abfragedefinition für ein Chemikaliengebinde, das in einer Reaktion eingesetzt werden soll

Mit Unterabfragen können zusätzliche Hierarchiebenen direkt in die Ergebnisliste aufgenommen werden, z.B. können für ein Projekt (Codeausschnitt 5) alle Projektmitglieder, alle Literaturstellen und für die zum Projekt zugehörigen Reaktionen ebenfalls alle Literaturstellen abgefragt werden. Der Parameter *name* gibt an, unter welchem Schlüssel das Ergebnis der Unterabfrage in der Ergebnisliste gespeichert werden soll. *table* gibt den Namen der Abfrage an, die ausgeführt werden soll.

action legt fest, wie die Unterabfrage ausgeführt werden soll:

- *count* bewirkt, daß die Suchergebnisse der Unterabfrage nur gezählt werden
- *flat* bewirkt, daß Name-Wert-Paare direkt in den eigentlichen Ergebnisdatensatz eingefügt werden (Codeausschnitt 5). Das bei *nameField* angegebene Feld enthält den Namen, *valueField* den einzutragenden Wert. Enthält der Ergebnisdatensatz für den Namen bereits Werte, so werden diese nur überschrieben, wenn das Flag QUERY_SUBQUERY_FLAT_PRIORITY gesetzt ist.

- *recursive* bewirkt, daß weitere Unterabfragen der Unterabfrage auch ausgeführt werden soll. So sollen z.B. zu einer Literaturstelle auch alle Autoren abgefragt werden, die eine weitere Hierarchieebene bilden.
- *any_join* erlaubt Verknüpfungen mit Fremddatenbanken. Der Parameter *field_db_id* gibt an, in welchem Feld die *db_id* der Fremddatenbank gespeichert ist. Mit dieser Technik können z.B. die Namen von Benutzer anderer Datenbanken angezeigt werden, die ein Chemikaliengebinde entliehen haben, das in einer Reaktion eingesetz werden soll.
- *local_join* und *uid_join* erlauben Verknüpfungen mit Fremddatenbanken über UIDs. Diese Funktion soll für eine Erweiterung um ein Bestellsystem genutzt werden.

```
$query["storage"]=array(
	"base_table" => "storage",
	"joins" => array(
		"institution",
	),
	"field_data" => array(
		array("table" => "storage", ),
		array("table" => "institution", ),
	),
	"order_obj" => array(
		array("field" => "storage_name"),
	),
	"subqueries" => array(
		array(
			"name" => "chemical_storage_count",
			"table" => "chemical_storage_for_storage",
			"action" => "count",
			"criteria" => array("chemical_storage.storage_id="),
			"variables" => array("storage_id"),
			"conjunction" => "AND",
			"forflags" => QUERY_LIST,
		),
	),
);
```

Codeausschnitt 3: Abfragedefinition für einen Lagerort

forflags legt über vordefinierte Konstanten fest, ob die Unterabfrage ausgeführt werden muß. Folgende Konstanten sind definiert:

- QUERY_SIMPLE: immer ausführen
- QUERY_EDIT: in der Detailansicht ausführen

- QUERY_LIST: in der Listenansicht ausführen
- QUERY_SKIP_UID_JOIN: zur Verhinderung rekrusiver Schleifen bei der Verknüpfung mit Daten aus anderen Datenbanken über UID
- QUERY_SUBQUERY_FLAT_PRIORITY: flach eingefügte Name-Wert-Paare (*action=flat*, s.o.) sollen existierende Werte überschreiben
- QUERY_CREATE: zum Übernehmen von Werten beim Anlegen neuer Datensätze abfragen
- QUERY_PK_SEARCH: bei der Suche im Referenzsteuerelement (Kapitel 3.2.6, S. 71) ausführen
- QUERY_CUSTOM: bei speziellen Abfragen ausführen

```
$query["project"]["subqueries"]=array(
	array(
		"name" => "person",
		"table" => "project_person",
		"criteria" => array("project_person.project_id="),
		"variables" => array("project_id"),
		"conjunction" => "AND",
		"forflags" => QUERY_EDIT,
	),
	array(
		"name" => "project_literature",
		"table" => "project_literature",
		"criteria" => array("project_literature.project_id="),
		"variables" => array("project_id"),
		"conjunction" => "AND",
		"forflags" => QUERY_EDIT,
		"action" => "recursive",
		"order_obj" => array(
			array("field" => "literature_year", "order" => "DESC"),
		),
	),
	array(
		"name" => "reaction_literature_for_project",
		"table" => "reaction_literature_for_project",
		"criteria" => array("reaction.project_id="),
		"variables" => array("project_id"),
		"conjunction" => "AND",
		"forflags" => QUERY_EDIT,
		"action" => "recursive",
	), ...
```

Codeausschnitt 4: Abfragedefinition für einen Lagerort

criteria, *variables* und *conjunction* bestimmen, nach welchen Kriterien die Unterabfrage durchgeführt wird, d.h. welche (Fremdschlüssel-)Beziehung zum Ergebnisdatensatz besteht.

```
$subqueries["reaction_property"]=array(
	"name" => "reaction_property",
	"table" => "reaction_property",
	"criteria" => array("reaction_property.reaction_id="),
	"variables" => array("reaction_id"),
	"conjunction" => "AND",
	"forflags" => QUERY_EDIT+QUERY_LIST,
	"action" => "flat",
	"nameField" => "reaction_property_name",
	"valueField" => "reaction_property_value",
);
```

Codeausschnitt 5: Unterabfrage für die Eigenschaften einer Reaktion (Lösungsmittel, Reaktionsdauer, etc.)

9.6. Schnittstellen zur Erweiterung

9.6.1. Übersetzung

Jedes lokalisierte Textfragment wird intern durch einen eindeutigen Bezeichner gekennzeichnet, der nur aus Kleinbuchstaben, Zahlen und dem Unterstrich besteht und in der Regel vom englischen Text abgeleitet ist. Bei der Bildung von Sätzen sind die Teile numeriert, ggf. können auch leere Teile erforderlich sein, um die Übersetzung in andere Sprachen zu ermöglichen.

Verfügbare Sprachen werden in der Datei *lib_constants.php* in der Variablen *$localizedString* eingetragen (Codeausschnitt 6).

```
$localizedString=array(
	"de" => array("language_name" => "Deutsch"),
	"en" => array("language_name" => "English"),
	"fr" => array("language_name" => "Français"),
	"es" => array("language_name" => "Español"),
);
```

Codeausschnitt 6: Eintragung verfügbarer Sprachen

Im Skriptverzeichnis liegen Dateien *lib_language_xx.php*, die dynamisch geladen werden, wobei xx den Sprachcode gemäß ISO 639-1 bezeichnet. Dort wird die Variable *$localizedString["xx"]* definiert mit den eindeutigen Bezeichnern als Schlüssel und den

lokalisierten Texten als Werten. Darüber hinaus liegen im Verzeichnis *lib* Dateien *safety_xx.js*, in denen die R/S-Sätze sowie die H/P-Sätze gemäß GHS definiert sind (Codeausschnitt 7).

```
safetyText=new Array();
safetyText["Rsimple"]=["In trockenem Zustand explosionsgefährlich.",...
safetyText["Ssimple"]=["Unter Verschluss aufbewahren.",...
safetyText["Rcomplex"]={"14/15":"Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung...
safetyText["Scomplex"]={"5.1":"Unter Wasser aufbewahren.","5.2":"Unter Petroleum...
safetyText["Hcomplex"]={"200":"Instabil, explosiv.","201":"Explosiv, Gefahr der...
safetyText["Pcomplex"]={"101":"Ist ärztlicher Rat erforderlich, Verpackung oder …
```

Codeausschnitt 7: Definition der lokalisierten Sicherheitshinweise

Rsimple bzw. *Ssimple* enthalten Arrays mit numerischen Indices, wobei das Element 0 den Text für R1 bzw. S1 enthält. Die *Xcomplex* bezeichneten Teile enthalten lokalisierte Texte, die nicht auf einfachem Weg durch numerische Indices referenziert werden können, z.B. Zusammensetzungen von R-Sätzen. In diesem Fall ist der Index eine Zeichenkette.

Als Hilfsmittel beim Übersetzen sind zwei Funktionen verfügbar:

- Das Skript *trans_helper.php* stellt die internen Bezeichner in einer Tabelle mit den vorhandenen Übersetzungen nebeneinander, fehlende Übersetzungen werden rot markiert. Deshalb sollten Fragmente, die in einer Sprache leer bleiben, als leer in die Lokalisierungsdateien eingetragen werden.
- Beim Aufruf von open enventory kann in der URL der Parameter *lang_debug*=*true* gesetzt werden, so daß an die lokalisierten Fragmente die internen Bezeichner angehängt werden.

Fehlerhafte Lokalisierungsdateien können die Programmausführung verhindern oder andere Schäden verursachen.

9.6.2. Applets zur Strukturbearbeitung

Der Zugriff auf Strukturformeln in Struktureingabeapplets erfolgt über Methoden, die das Applet exportiert, d.h. nach außen zugänglich macht. Zum Einlesen einer Struktur in ein Applet wird die entsprechende Funktion mit dem einem MOLfile als Parameter aufgerufen. Das Auslesen der durch den Benutzer eingegebenen oder modifizierten Strukturformel erfolgt durch Aufruf einer Funktion, die ein MOLfile als Rückgabewert liefert. Für Applets, die auch die Eingabe von Reaktionsgleichungen erlauben, gilt entsprechendes, wobei in diesem Fall RXNfiles ausgetauscht werden[10].

Die unterschiedlichen Applet-Typen werden durch spezifische Zeichenketten intern identifiziert, auf den JME-Editor wird z.B. intern durch den Code *JME* bezuggenommen. Die Funktionen

- *putMolfile(appletName,molfile,force)*
- *getMolfile(appletName,force)*
- *putRxnfile(appletName,molfile,force)*
- *getRxnfile(appletName,force)*

in der Javascript-Bibliothek *rxnfile.js* stellen eine einheitliche Zugriffsmethode für Struktureingabeapplets zur Verfügung und rufen die jeweils applet-spezifischen Funktionsaufrufe auf. Der Parameter *appletName* enthält den Namen des Applets, auf das zugegriffen wird und *molfile* das entsprechende MOLfile. Der Parameter *force* kann auf die interne Bezeichnung eines Applet-Typen gesetzt werden, um den entsprechenden Aufruf zu erzwingen. Im Normalfall wird angenommen, daß jener Editor geladen ist, den der Benutzer in den Einstellungen gesetzt hat. Mit der Funktion *isAppletReady(appletName,mode,force)* kann geprüft werden, ob ein Applet bereit ist, Daten entgegenzunehmen.

9.6.3. Katalogabfrage

Die Katalogabfrage dient dazu, in einheitlicher und erweiterbarer Form auf Herstellerkataloge zugreifen zu können. Zum einen sollen für eine Suchanfrage, z.B. nach einer CAS-Nr., Ergebnislisten aufbereitet werden, zum anderen sollen Detailinformationen zu einer Katalognummer ausgelesen werden.

Darüber hinaus stellt ein Abfragemodul Informationen über Name, Logo, Internetadresse und die Verfügbarkeit von Preisinformationen des Herstellers bereit. Für jeden Hersteller wird eine Datei im Ordner *suppliers* geladen, die bei Änderungen leicht ausgetauscht werden kann.

```
$GLOBALS["code"]="Sial";
$code=$GLOBALS["code"];
$GLOBALS["suppliers"][$code]=array(
        "code" => $code,
        "name" => "Sigma-Aldrich",
        "logo" => "logo_SigmaAldrich.gif",
        "height" => 50,
        "vendor" => true,
        "hasPriceList" => 2,
        // Funktionsdefinitionen folgen
```

Codeausschnitt 8: Beispiel für ein Katalogabfragemodul

Die Variable *hasPriceList* hat den Wert 1, wenn in Ergebnislisten direkt Preise verzeichnet sind, und 2, wenn diese pro Datensatz abgefragt werden müssen. In letzterem Fall wird eine Schaltfläche zur Preisabfrage neben einzelnen Suchergebnissen angezeigt, die eine einzelne Abfrage auslöst.

Die Funktion *init* wird unmittelbar nach dem Laden ohne Parameter aufgerufen und kann z.B. zur Verbereitung von Variablen genutzt werden.

```
"init" => create_function('',getFunctionHeader().'
// code
'),
...
```

Codeausschnitt 9: Initialisierung

Die Verwendung fehlerhafter Abfragemodule kann die Programmausführung verhindern oder andere Schäden verursachen.

Abfrage Ergebnisliste

Die Funktion *getHitlist* wird mit dem Suchtext, dem Filterkriterium und optional einem Operator aufgerufen. Standardmäßig wird eine Volltextsuche durchgeführt, sofern die Herstellerseite dies unterstützt.

```
"getHitlist" => create_function('$searchText,$filter,$mode="ct",
$paramHash=array()',getFunctionHeader().'
// code
'),
...
```

Codeausschnitt 10

Die Auswertung der Ergebnisliste sollte in einer separaten Funktion durchgeführt werden, die *procHitlist* heißt und den HTML-Code der Ergebnisliste als Parameter erwartet. Viele

Onlinekataloge rufen direkt die detaillierte Ergebnisansicht auf, wenn genau ein passender Datensatz gefunden wird. Daher empfiehlt es sich, in diesem Fall jene Funktion aufzurufen, die die Detailansicht auswertet, im Regelfall *procDetail* (s.u.).

Der Rückgabewert ist ein Array mit den Einträgen der Ergebnisliste. Werden keine Treffer gefunden, so wird ein leeres Array zurückgegeben, bei Verbindungsproblemen *false*. Bei sehr vielen Ergebnissen (wenn beispielsweise weitere Seiten aufgerufen werden müßten) sind Kürzungen zulässig. Es sollen in kurzer Zeit möglichst viele Ergebnisse ausgelesen werden.

```
Array (
	[0] => Array (
		[name] => Phenylglyoxylic acid
		[addInfo] => powder (Sigma)
		[catNo] => SIGMA/B3504
		[supplierCode] => Sial
	)
	[1] => Array (
		[name] => Phenylglyoxylic acid
		[addInfo] => purum, ≥98.0% (T) (Fluka)
		[catNo] => FLUKA/78610
		[supplierCode] => Sial
	)
	[2] => Array (
		[name] => Phenylglyoxylic acid
		[addInfo] => 97% (Aldrich)
		[catNo] => ALDRICH/B13055
		[supplierCode] => Sial
	)
)
```

Beispiel 1: Rückgabewert Ergebnisliste

Es kann vorkommen, daß intern eine andere Nummer zum Zugriff genutzt wird als die Bestellnummer. In diesem Fall enthält *catNo* die interne Bezeichnung und *beautifulCatNo* die bei Bestellungen anzugebende.

Abfrage Molekülinformationen

Die Funktion *getInfo* liest für eine (ggf. interne) Katalognummer die Detailseite des Katalogs aus und stellt die verfügbaren Daten wie physikalische Daten, Sicherheits-informationen und Katalogpreise aufbereitet zur Verfügung.

Die betreffende Internetseite wird abgerufen und in der Funktion *procDetail* verarbeitet. Der Rückgabewert ist *false*, wenn kein Abruf möglich ist, sonst ein Array mit den gefundenen Eigenschaften.

```
Array (
        [default_safety_sheet] =>
        [default_safety_sheet_url] => -http://wercs.acros.com/wercsdata/results...
        [default_safety_sheet_by] => Acros
        [molecule_names_array] => Array (
                [0] => Toluene
        )
        [molfile_blob] => | -ISIS- 09030813062D|...
        [cas_nr] => 108-88-3
        [emp_formula] => C7H8
        [mw] => 92.14
        [price] => Array (
                [0] => Array (
                        [supplier] => Acros
                        [amount] => 1
                        [amount_unit] => lt
                        [price] => 24.20
                        [currency] => EUR
                        [beautifulCatNo] => 176850010
                )
                [1] => Array (
                        [supplier] => Acros
                        [amount] => 4 x 1
                        [amount_unit] => lt
                        [price] => 82.28
                        [currency] => EUR
                        [beautifulCatNo] => 176850010
                )
                ...
        )
        [density_20] => 0.86
        [n_20] => 1.4968
        [bp_high] => 111
        [bp_low] =>
        [bp_press] => 1
        [press_unit] => bar
        [mp_high] => -95
        [mp_low] =>
        [molecule_name] => Toluene
        [name] => Toluene
        [molecule_names] => Toluene
        [molecule_names_edit] => Toluene
        [safety_r] => 11-38-48/20-63-65-67
        [safety_s] => 36/37-62
```

```
        [safety_sym] => F,Xn
        [supplierCode] => Acros
)
```

Beispiel 2: Rückgabewert Detailansicht

Struktursuche

Nur wenige Kataloge bieten eine nutzbare Struktursuche. Diese wird entweder über MOLfiles oder SMILES angesprochen, wobei das Abfragemodul das gewünschte Format mit der Variablen *strSearchFormat* („Molfile“ oder „SMILES“) signalisiert. Die SMILES-Repräsentation wird aus dem MOLfile zu Beginn der Abfrage generiert. Liefert die Suche bei einem Katalog ein Ergebnis in Form einer CAS-Nummer, so wird dieses zurückgegeben und die Suche beendet. Bei mehreren Resultaten bestimmt die Funktion *getBestHit* aus der Ergebnisliste den am besten geeigneten Rückgabewert.

9.6.4. Verarbeitung von Analytikdaten

Analytiktreiber haben die Aufgabe, einen Analytikdatensatz, bestehend aus einer oder mehreren Dateien, in eine Vorschaugrafik umzuwandeln und ggf. Retentionszeiten, Integrale oder Peaklisten zu extrahieren oder generieren, so daß diese ggf. weiterverarbeitet werden können. Das Auslesen der verwendeten Meßmethode kann ebenfalls wünschenswert sein.

Zu diesem Zweck stellt der Treiber eine Liste mit benötigten Pfad-/Dateiendungen (*requiredFiles*) und optionalen Dateien (*optionalFiles*) auf, so daß nicht alle Dateien eines Meßdatensatzes entpackt werden müssen. Dateien in der Liste *excludeFiles* werden nicht berücksichtigt. Wird durch Analytikart und das Makro des Analytikgeräts ein Treiber ausgewählt, dessen angeforderte Dateien nicht verfügbar sind, so wird geprüft, ob für einen anderen Treiber zu dieser Analytikart alle erforderlichen Dateien vorliegen. Ist dies der Fall, so wird automatisch auf diesen Treiber umgeschaltet. Gelingt auch dies nicht, so wird der Treiber *generic/generic* verwendet, der die häufigsten Grafikformate und ggf. PDF- sowie Office-Dokumente lesen kann. Der gewählte Treiber kann auch durch den Parameter *genericPreferred* mitteilen, daß nach Möglichkeit (d.h. wenn mindestens eine geeignete Datei gefunden wird) der generische Treiber verwendet werden soll. Die als *image.gif* gespeicherte Zwischenablage wird in jedem Fall bevorzugt verwendet.

Die Umwandlung wird durch die Funktion *getProcData* durchgeführt, die drei Parameter erwartet:

- *$paramHash* enthält Steuerungsparameter
- *$file_names* enthält die vollständigen Dateinamen, gruppiert nach der durch den Treiber angeforderten Dateiendung.

```
Array (
        [.gif] => Array (
                [0] => /lib/image.gif
        )
        ...
)
```

Beispiel 3: Struktur $file_names

- *$file_contents* wird zur Verringerung des Speicherbedarfs als Referenz übergeben und enthält die Dateinhalte, gruppiert nach der durch den Treiber angeforderten Dateiendung.

```
Array (
        [.gif] => Array (
                [0] => GIF89a...
        )
        ...
)
```

Beispiel 4: Struktur $file_contents

Der Rückgabewert der Funktion ist wie folgt aufgebaut:

```
Array (
	[img] => Array (
		[0] => GIF89a...
	)
	[img_mime] => Array (
		[0] => image/gif
	)
	[interpretation] => Array (
		Run time …
	)
	[analytics_method_name] => Array (
		fatty_acid
	)
	[analytical_data_properties] => Array (
		[peaks] => Array (
			[0] => Array (
				[time] => 6.71
				[width] =>0.1
				[rel_area] => 19.8
			)
			[1] => Array (
				…
			)
		)
	)
)
```

Beispiel 5: Rückgabewert Analytiktreiber

Es ist also möglich, mehrere Grafiken mit unterschiedlichen MIME-Typen zurückzugeben, einen Textreport und ggf. eine Aufschlüsselung der gefundenen Signale eines Chromatogramms.

9.6.5. Auslesen von Literatur

Beim automatischen Auslesen von Literatur mit Hilfe des Digital Object Identifier (DOI) wird durch den Server zunächst geprüft, ob der entsprechende DOI bereits in der Datenbank vorhanden ist. Ist dies der Fall, wird ein Verweis auf den gefundenen Datensatz gesetzt. Falls noch keine Daten zum gesuchten DOI gespeichert sind, wird die Adresse http://dx.doi.org/[DOI] aufgerufen, die zur Kurzzusammenfassung des Dokuments beim entsprechenden Verlag führt (es ist auch möglich, diese URLs direkt anzugeben).

Der HTML-Code dieser Seite wird gemeinsam mit evtl. gesetzten Cookies an die Lesemodule weitergegeben, die im Ordner *literature* gespeichert sind. Lesemodule erweitern die globale Variable *$publisher* um ein Element, auf das mit einem eindeutigen

Schlüssel bezuggenommen wird, z.B. *vch* für den Verlag Wiley-VCH. Dieses Element enthält zwei „Lambdafunktionen“, d.h. zur Laufzeit erzeugte Funktionen, die als Variablen aufrufbar sind: *init* und *readPage*. Erstere wird beim Laden des Lesemoduls ohne Parameter aufgerufen, letztere zum Verarbeiten der HTML-Seite mit der Kurzzusammenfassung.

Erkennt das Lesemodul, daß es diese Seite nicht verarbeiten kann (z.B. weil sie von einem anderen Verlag stammt), so gibt es ein leeres Array zurück. Andernfalls werden die bibliographischen Daten in einem Array mit den Datenfeldnamen als Schlüssel gespeichert, ebenso das entsprechende PDF-Dokument und der MIME-Typ. Folgende Werte können gesetzt werden:

- *sci_journal_name* oder *sci_journal_abbrev* (wird in der Tabelle *sci_journal* nachgeschlagen oder ggf. angelegt),
- *authors* (als Textzeile, möglichst von Fußnoten befreit, entweder „Vorname Nachname, Vorname Nachname“ oder „Nachname, Vorname; Nachname, Vorname“. and wird automatisch in ein Komma bzw. Semikolon umgesetzt.),
- *literature_year,*
- *literature_volume*,
- *issue*,
- *page_low* und *page_high*,
- *doi*,
- *literature_title*,
- *keywords*,
- *literature_blob* und *literature_mime*

Findet sich für bestimmte DOIs kein passendes Lesemodul, so werden diese in einer Liste ausgegeben, so daß der Benutzer von Hand danach suchen kann. Die Verwendung fehlerhafter Lesemodule kann die Programmausführung verhindern oder andere Schäden verursachen.

10. Dank

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Professor Gooßen für die spannende, viele Facetten umfassende Aufgabenstellung, großzügige Freiräume zu ihrer Umsetzung und konstante Unterstützung nach innen wie nach außen. Ohne seine Kreativität sowohl auf dem Gebiet der Katalyseforschung wie auch bei der Weiterentwicklung effizienter Arbeitstechniken für unsere Reihenversuche wäre die vorliegende Arbeit nicht darstellbar gewesen.

Allen Mitarbeitern des Arbeitskreis Gooßen spreche ich meinen Dank aus für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit, inspirierende Diskussionen, Vertrauen und manchmal auch Nachsicht bei Problemen oder Fehlern. Besonders hervorheben möchte ich Dr. Nuria Rodriguez Garrido, Bingrui Song, Christoph Oppel, Matthias Arndt, meinem Forschungspraktikanten Tobias Straub und Dr. Käthe Gooßen.

Für die Mitarbeit an Programmteilen, interessante und zielführende Diskussionen sowie besonders die Hilfe bei Serverproblemen zu unmöglichen Zeiten geht mein Dank an Thorsten Bonck.

Für die Messung zahlreicher Kernresonanzspektren danke ich Frau Christiane Müller, Herrn Dr. Harald Kelm, Herrn Paul Lange, Herrn Thomas. Knauber, Herrn Dominik Ohlmann und Herrn Christoph Oppel.

Den Mitarbeiterinnen der Analytikabteilung, Frau Elke Biehl, Frau Birgit Dusch, Frau Jana Ellmer und Frau Ruth Maria Bergsträßer sowie Herrn Dr. Uwe Bergsträßer danke ich für die Messung zahlreicher Elementaranalysen und Hochauflösungs-Massenspektren.

Dr. Heinrich Heydt, Bettina Zimmermann und Thomas Knauber danke für die Durchsicht des Manuskripts und hilfreiche Anmerkungen.

Otmar Ginkel und Markus Reitz vom Fachbereich Informatik der TU Kaiserslautern danke ich für die Entwicklung eines unter GPL stehenden Zeichenprogramms für Molekülstrukturen.

Auch an anderen Hochschulen und Forschungseinrichtungen möchte ich tatkräftigen und wohlwollenden Unterstützern danken: Professor Anton Vidal (ICIQ); Dr. Klaus Angermund, Professor Walter Thiel, Professor Manfred Reetz, Professor Alois Fürstner, Professor Ferdi Schüth, Professor Benjamin List, Dr. Christian Lehmann, Horst Lenk, Eberhard Kelter, Manuel Stesycki, Axel Koslowski und Marian Tomas (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung); Ralf Warnecke (BASF), Professor Alain Krief (FUNDP Namur, Belgien),

Dr. Hermann Wegner (Universität Basel), Dr. Andreas Zumbuehl (Universität Genf), Torsten Schönberger (BKA), Professor Norbert Haider (Universität Wien) und Professor Dirk Trauner (LMU München).

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für kontinuierliche Unterstützung während der Promotion und Nachsicht angesichts der Tatsache, daß ich mich viel zu selten gemeldet habe.

Für die finanzielle Unterstützung durch Stipendien und darüber hinausgehende wertvolle ideelle Unterstützung danke ich dem Land Rheinland-Pfalz, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Studienstiftung des deutschen Volkes, namentlich Frau Dr. Stefanie Kiefer, Herrn Dr. Gerd Schlechtriemen, Herrn Professor Wolfgang Neuser und Herrn Dr. Matthias Frenz.

11.Lebenslauf

Felix Rudolphi, geboren am 07.07.1982 in Mainz

1988-1992	Besuch der Stadtschule Bad Vilbel (Grundschule)
1992-2001	Besuch des Georg-Büchner-Gymnasiums in Bad Vilbel, Abitur mit den Leistungskursen Mathematik und Chemie
1997	Praktikum im analytischen Labor der Hoechst AG im Werk Offenbach
1999	Aufenthalt an der Charlotte Latin School, North Carolina, USA
2000	Teilnahme an der Chemie-Olympiade in Hessen
2001	Tätigkeit als Programmierer im Bereich Internet-Zahlungssysteme bei der Deutschen Bank
2001-2002	Grundwehrdienst bei der 4./BeobPzArtBtl 121 in Tauberbischofsheim
2002-2006	Studium Diplomchemie an der Universität Kaiserslautern, gefördert durch das Jubiläumsstipendium des Fonds der Chemischen Industrie
2004	Vordiplom, ausgezeichnet mit dem Procter & Gamble-Preis
2004	Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes
2004	Forschungsarbeit bei der BASF AG, Ludwigshafen
2005	Forschungsarbeit an der University of Edinburgh
2006	Diplomarbeit im Arbeitskreis Prof. Dr. H. Sitzmann, Thema: Übergangsmetallkomplexe mit sperrigen Cyclopentadienylliganden
2007	Auszeichnung mit dem Steinhofer-Preis für das Diplom
2006-2010	Promotion im Arbeitskreis Prof. Dr. L. J. Gooßen